

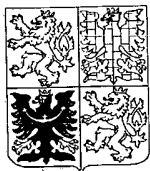
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 301

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.07.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.07.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9809660**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/05111**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/06558**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 295/08

C 07 D 213/72

C 07 D 239/42

C 07 D 277/82

A 61 K 31/495

A 61 P 5/48

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Moinet Gérard, Orsay, FR;

Marais Dominique, Meulan, FR;

Mesangeau Didier, Comgs la Ville, FR;

Doare Liliane, Viry-Chatillon, FR;

Kergoat Micheline, Bures-sur-Yvette, FR;

(74) Zástupce:

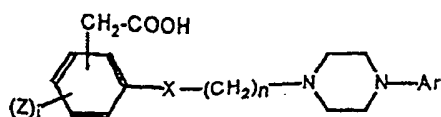
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Antidiabetický derivát piperazinu, způsob jeho
přípravy, jeho použití a farmaceutický
prostředek, který ho obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát piperazinu obecného vzorce I, kde znamená n 2, 3, 4, 5 nebo 6; X atom O nebo S; Ar aromatické skupiny ze souboru zahrnujícího fenylyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl a benzimidazolyl, které jsou popřípadě substituovány alespoň jednou skupinou ze souboru halogen, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆aryloxy, C₆₋₁₀arylC₁₋₆alkoxy, přičemž aryl je popřípadě substituován halogenem, C₁₋₆alkylem nebo C₁₋₆alkoxy a C₁₋₆alkyl je substituován alespoň jedním halogenem; i 0, 1, 2, 3 nebo 4 a Z na sobě nezávisle halogen, a jeho solváty a adiční soli s farmaceuticky vhodnými zásadami nebo kyselinami, způsob jeho přípravy a jeho použití pro výrobu léčiva pro ošetřování patologických stavů souvisejících se syndromem inzulínové rezistence.



CZ 2001 - 301 A3

01-3725-00-MA

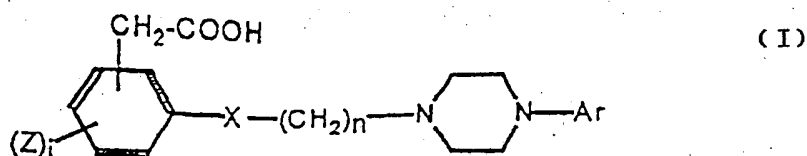
Antidiabetický derivát piperazinu, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká nového antidiabetického derivátu piperazinu, který je vhodný pro ošetřování patologických stavů souvisejících se syndromem inzulínové rezistence, způsobu přípravy tohoto derivátu, jeho použití a farmaceutického prostředku, který ho obsahuje.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát piperazinu obecného vzorce I



kde znamená

n 2, 3, 4, 5 nebo 6

X atom kyslíku nebo síry,

Ar aromatickou skupinu volenou ze souboru zahrnujícího skupinu fenylovou, pyridylovou, pyrimidinylovou, benzoxazolylovou, benzothiazolylovou a benzimidazolylovou, které jsou popřípadě substituovány jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxy skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku, arylalkoxy skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy podílu, přičem

arylový podíl je popřípadě substituován atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku je substituována jedním nebo několika atomy halogenu,

i 0, 1, 2, 3 nebo 4 a

Z na sobě nezávisle atom halogenu,

a jeho adičních solí s farmaceuticky přijatelnými zásadami a kyselinami.

Vynález se také týká solvátů sloučenin obecného vzorce I.

Výrazem "alkyl" se vždy míní lineární nebo rozvětvená uhlovodíková skupina. Jako příklady alkylových skupin se uvádějí skupina methylová, ethylová, propylová, n-butylová, isobutylová, sek.-butylová, terc.-butylová, isoamylová, sek.-amylová, terc.-amylová, pentylová a hexylová skupina.

Alkylové podíly alkoxy skupin a arylalkoxy skupin mají význam shora uvedený pro alkylovou skupinu.

Jako příklady alkylových skupin substituovaných jedním nebo několika atomy halogenu se uvádějí skupina perfluoralkylová, například trifluormethylová nebo pentafluorethylová skupina.

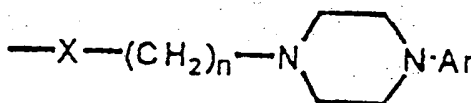
Arylovou skupinou je monocyklická nebo polycyklická aromatická skupina, s výhodou monocyklická a bicyklická skupina, jako je skupina fenylová a naftylová. Totéž platí pro arylový podíl aryloxy skupiny a arylalkoxy skupiny.

Atomy halogenu jsou voleny ze souboru zahrnujícího atom bromu, fluoru, jodu a chloru.

Jestliže znamená Ar substituovanou fenylovou skupinu, může mít fenylové jádro jeden, dva, tři, čtyři nebo pět substituentů. Jestliže však znamená Ar substituovanou fenylovou skupinu, je fenylové jádro s výhodou monosubstituované, disubstituované nebo trisubstituované. V takovém případě jsou substituenty s výhodou v poloze meta nebo para.

Jakožto příklady výhodných aryloxyskupin se uvádějí fenoxyskupina a naftylloxyskupina. Jakožto příklad výhodných arylalkoxyskupin se uvádí benzyloxyskupina.

Skupina $-CH_2-COOH$ je ve sloučenině podle vynálezu buď v poloze orto nebo meta nebo para se zřetelem na řetězec obecného vzorce



Výhodné jsou však sloučeniny, ve kterých je skupina $-CH_2-COOH$ v poloze para nebo orto, přičemž je obzvláště výhodné, když je v poloze para.

Sloučeniny obecného vzorce I mají karboxylovou funkční skupinu a mohou se proto převádět na svoje soli. Mohou být tedy ve formě adičních solí s organickými nebo s anorganickými zásadami.

Adičními solemi se zásadami jsou například farmaceuticky přijatelné soli, jako jsou sodné, draselné a vápenaté soli, které se získají za použití odpovídajících hydroxidů alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy jakožto zásady.

Připomínají se také jiné adiční soli s farmaceuticky vhodnými zásadami, jako jsou soli aminů a zvláště glukaminu, N-methylglukaminu, N,N-dimethylglukaminu, ethanolaminu, morfolinu, N-methylmorfolinu nebo lysinu.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou převádět na soli s anorganickými nebo s organickými kyselinami, s výhodou s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, jako jsou kyselina chlorovodíková, fosforečná, fumarová, citronová, šťavelová, sírová, askorbová, vinná, maleinová, mandlová, methansulfonová, laktobionová, glukonová, glukarová, jantarová, sulfonová nebo hydroxypropansulfonová.

Solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami a se zásadami, které jsou farmaceuticky nepřijatelné, se vynález rovněž týká. Tyto soli představují meziprodukty pro přípravu sloučenin podle vynálezu. Sloučeniny podle vynálezu se totiž mohou izolovat jakožto meziprodukty ve formě některé ze svých farmaceuticky nepřijatelných solí a převádět se následně na farmaceuticky vhodnou sloučeninu.

První skupinou výhodných sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku.

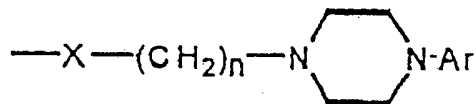
Obzvláště výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená n 2 nebo 3 a ještě výhodněji 2.

Jinou skupinou výhodných sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená Ar nesubstituovanou pyridylovou, nesubstituovanou pyrimidinylovou nebo popřípadě substituovanou fenylovou skupinu. Pokud znamená Ar substituovanou fenylovou skupinu, má fenylová skupina s výhodou jeden nebo dva substituenty za souboru zahrnujícího alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, fenoxyskupinu, trifluormethylovou skupinu a benzyloxyskupinu. Je však vždy výhodnější jestliže Ar

znamená substituovanou fenylovou skupinu, aby byla fenylová skupina substituována v poloze meta alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo atomem halogenu, například fluoru nebo chloru.

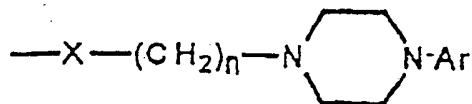
Jinou skupinou výhodných sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená i 1 nebo nulu, s výhodou nulu.

Podle jiného výhodného provedení vynálezu znamená i 1, skupina $-CH_2-COOH$ je v poloze orto se zřetelem na řetězec



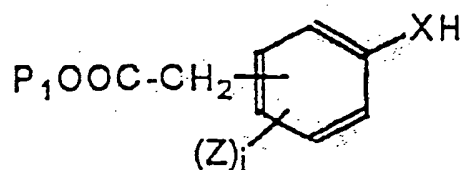
a Z je v poloze para se zřetelem na tentýž řetězec.

Konečně je výhodná také skupina sloučenin obecného vzorce I, kde je skupina $-CH_2-COOH$ v poloze para na fenylové skupině se zřetelem na řetězec



Vynález se také týká dvou způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I.

Podle prvního způsobu aromatická sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde Z, X a i mají u obecného vzorce I uvedený význam a kde znamená P_1 skupinu chránící karboxylovou funkční skupinu, reaguje s piperazinem obecného vzorce III



kde n a Ar mají u obecného vzorce I uvedený význam a kde znamená Grp_1 uvolňovanou skupinu.

Skupiny chránící karboxylovou funkční skupinu, obecně popsáné v literatuře (Greene T.W. a Wuts P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 a Protective Groups, Kocienski P.J., Georg Thieme Verlag, 1994), mohou být vhodné. Je například možné uvažovat o ochraně karboxylové funkční skupiny v esterové formě, v takovém případě znamená P_1 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Atom halogenu (například chloru nebo bromu), arylsulfonyloxyskupina se 6 až 10 atomy uhlíku, přičemž je arylová skupina popřípadě substituována jednou nebo několika alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylsulfonyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž je alkylová skupina popřípadě substituována jedním nebo několika atomy halogenu, se uvádějí jako příklady skupiny Grp_1 .

Reakční podmínky pro reakci sloučeniny obecného vzorce II s piperazinem obecného vzorce III snadno stanoví pracovník v oboru, přičemž je touto reakcí nukleofilní substituce.

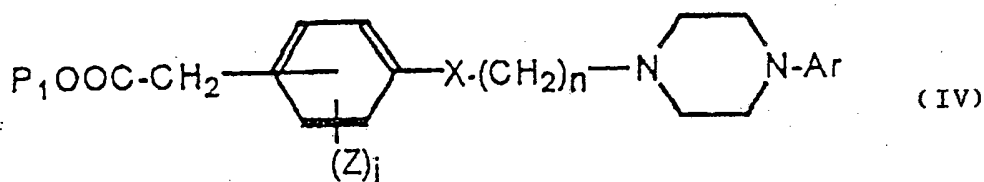
Reakce sloučeniny obecného vzorce II s piperazinem obecného vzorce III se s výhodou provádí v polárním aprotickém rozpouštědle v přítomnosti zásady. Jakožto příklady vhodných rozpouštědel se uvádějí acetonitril, dimethylformamid, aceton, dimethylsulfoxid a halogenované uhlovodíky, jako jsou napřík-

lad dichlormethan a dichlorethan. Jakožto obzvláště výhodné zásady se používá uhličitanu draselného.

Podle výhodného provedení se reakce sloučeniny obecného vzorce II s piperazinem obecného vzorce III provádí při teplotě 50 až 120 °C, například za teploty zpětného toku acetonitrilu, pokud se ho používá jakožto rozpouštědla, v přítomnosti jodidu alkalického kovu, například jodidu draselného. Množství používaného jodidu draselného se řídí v podstatě s povahou reakčních složek, povahou použitého rozpouštědla a reakční teplotou. Obecně je dostačující katalytické množství jodidu draselného (menší než 1 molární ekvivalent se zřetelem na sloučeninu obecného vzorce II).

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s piperazinem obecného vzorce III je stechiometrická. Reakce se však může provádět v přítomnosti mírného nadbytku piperazinu obecného vzorce III za molárního poměru piperazinu obecného vzorce III ke sloučenině obecného vzorce II obecně 1 až 1,2.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s piperazinem obecného vzorce III vede ke sloučenině obecného vzorce IV



kde P₁, X, Z, i, n a Ar mají shora uvedený význam, která se převádí na sloučeninu obecného vzorce I odstraněním skupiny chránící funkční karboxylovou skupinu.

Pro odstranění chránící skupiny se používá v oboru běžně známých způsobů. Jsou popsány v literatuře (například (Greene T.W. a Wuts P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 a Protective Groups, Kocienski P.J.,

Georg Thieme Verlag, 1994).

Jestliže znamená P_1 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, může se chránicí skupina odstraňovat zmýdelněním esterové funkční skupiny například působením zředěného roztoku hydroxidu sodného.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou obecně obchodně dostupné nebo se mohou snadno připravovat následujícími známými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce III se mohou připravovat reakcí piperazinu obecného vzorce V



(V)

kde Ar má shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VIII



kde Grp_1 má shora uvedený význam a T znamená uvolňovanou skupinu stejnou nebo odlišnou od skupiny Grp_1 a s výhodou lépe nukleofugacitní než Grp_1 .

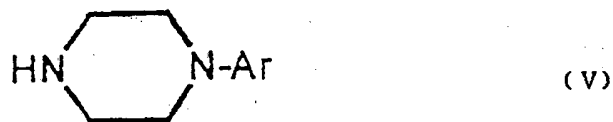
Pracovníkům v oboru je obzvláště známé, že se uvolňovaná skupina se stává rostoucí měrou labilní když narůstá stabilita odpovídající skupiny s negativním nábojem pocházející z heterocyklického štěpení vazby. V takovém zvláštním případě T musí být stabilnější než Grp_1^- , aby byla T více nukleofugová než Grp_1 . Podle výhodného provedení vynálezu zamená Grp_1 atom chloru a T atom bromu.

Reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VIII se s výhodou provádí v polárním aprotickém

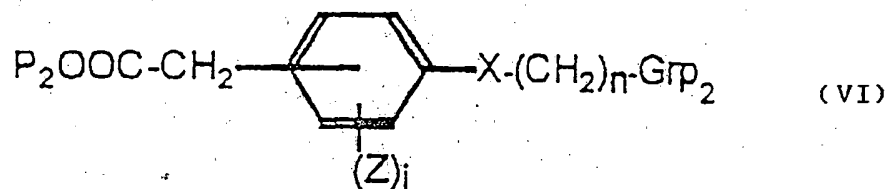
rozpouštědla shora definovaném při teplotě 15 až 80 °C, s výhodou 15 až 35 °C, například při teplotě místnosti (20 až 25 °C). Dimethylformamid je výhodným rozpouštědlem.

Reakce piperazinu obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VIII se s výhodou provádí v přítomnosti zásady, jako je například uhličitan draselný.

Druhým způsobem přípravy sloučeniny obecného vzorce I je reakce piperazinu obecného vzorce V



kde Ar má shora definovaný význam s karboxylovým derivátem obecného vzorce VI



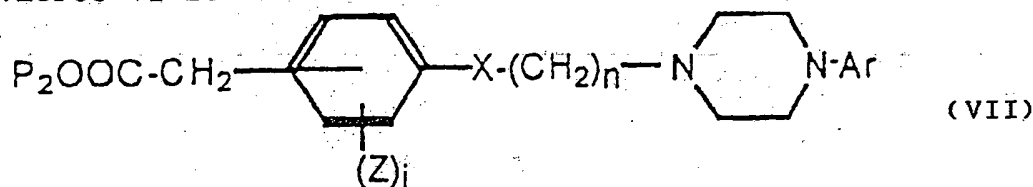
kde n , X , Z a i mají shora uvedený význam, P_2 znamená chránící skupinu karboxylové funkční skupiny a Grp_2 znamená uvolňovanou skupinu. Symbol P_2 může mít kterýkoliv význam shora uvedený pro symbol P_1 . Podobně jako v případě P_1 znamená P_2 s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. Symbol Grp_2 znamená uvolňovanou skupinu, která podle vynálezu nemá rozhodující význam. Zpravidla znamená Grp_2 atom halogenu, arylsulfonyloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, přičemž je aryllová skupina popřípadě substituována jednou nebo několika alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylsulfonyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž je alkylová skupina popřípadě substituována jedním nebo několika atomy halogenu.

Reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VI se s výhodou provádí v polárním aprotickém rozpouštědle shora definovaném, s výhodou v acetonitrilu. Výtěžek a kinetika reakce se výrazně zlepší, když se reakce provádí v přítomnosti zásady a zvláště v přítomnosti uhličitanu draselného. Reakce se provádí při teplotě 50 až 120 °C, například při teplotě zpětného toku acetonitrilu, pokud se ho použije jako rozpouštědla.

Například se nechává reagovat piperazin obecného vzorce V s alespoň jedním ekvivalentem sloučeniny obecného vzorce VI v acetonitrilu v přítomnosti 1,5 až 3 ekvivalentů uhličitanu draselného se zřetelem na piperazin obecného vzorce V. Molární poměr sloučeniny obecného vzorce VI k piperazinu obecného vzorce V je 0,1 až 1,5 ekvivalentů, s výhodou 1 až 1,2.

Podle výhodného provedení vynálezu se reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VI provádí v přítomnosti jodidu alkalického kovu, například jodidu draselného. Může se používat až 1 ekvivalent jodidu alkalického kovu se zřetelem na množství piperazinu obecného vzorce V. Molární poměr jodidu alkalického kovu k piperazinu obecného vzorce V může tak být 0,1 až 1,5 ekvivalentů.

Reakcí piperazinu obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VI se získá sloučenina obecného vzorce VII

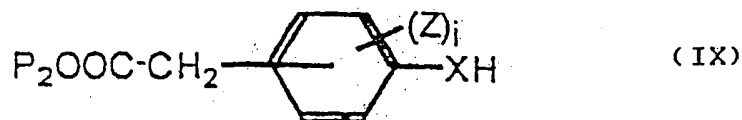


kde n , X , Z , Ar , i a P_2 mají shora uvedený význam, která se převádí na sloučeninu obecného vzorce I odstraněním skupiny chránící funkční karboxylovou skupinu. Reakční podmínky pro odstraňování chránící skupiny pracovníci v oboru snadno stanoví podle povahy skupiny P_2 .

Jestliže P_2 znaená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, odstraňuje se chránicí skupina zmydelněním esterové funkční skupiny například působením zředěného roztoku hydroxidu sodného.

Sloučeniny obecného vzorce V jsou obchodně dostupné nebo se mohou snadno připravit z obchodně dostupných sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce VI se snadno připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce IX



kde P_2 , X, Z a i mají shora uvedený význam u obecného vzorce VI, se sloučeninou obecného vzorce X



kde n a Grp_2 mají shora uvedený význam u obecného vzorce VI a A znamená uvolňovanou skupinu stejnou nebo odlišnou od skupiny Grp_2 a s výhodou více nukleofugová než skupina Grp_2 . Podle výhodného provedení znamená A atom bromu a Grp_2 atom chloru.

Reakční podmínky pro tuto reakci pracovník v oboru snadno stanoví na základě obecných znalostí v oboru organické chemie.

Reakce sloučeniny obecného vzorce IX se sloučeninou obecného vzorce X se s výhodou provádí v polárním aprotickém rozpouštědle v přítomnosti zásady při teplotě 15 až 120 °C.

Například se nechává reagovat piperazin obecného vzorce IX s 1 až 4 ekvivalenty, s výhodou s 1,4 až 3 ekvivalenty sloučeniny obecného vzorce X v acetonitrilu jakožto rozpouštědle

v přítomnosti 1,5 až 3,5 ekvivalentů uhličitanu draselného se zřetelem na piperazin obecného vzorce IX, při teplotě 40 až 120 °C. Molární poměr uhličitanu draselného ke sloučenině obecného vzorce X je s výhodou 0,8 až 1,2.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se používá při ošetřování patologických stavů spojených se syndromem inzulinové resistance (syndrom X).

Inzulinová resistance je charakterizována snížením působení inzulínu (například Presse Médicale, 26, číslo 14, str. 671 až 677, 1997) a je implikací velkého počtu patologických podmínek, jako je diabetes, a zvláště diabetes nezávislá na inzulínu (typ II diabetes nebo NIDDM) dyslipidemie, obezity, arteriální hypertenze a určitých mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací, jako jsou atherosklerosa, retinopatie a neuropatie (například Diabetes, svazek 37, str. 1595 až 1607, 1988; Journal of Diabetes and its Complications, 12, str. 110 až 119, 1998; nebo Horm. Res. 38, str. 28 až 32, 1992).

Sloučeniny podle vynálezu mají obzvláště silné hypoglycemické nebo hypolidemické působení.

Vynález se týká také farmaceutických prostředků obsahujících jako aktivní látku sloučeninu podle vynálezu. Tyto farmaceutické prostředky mohou být určeny pro parenterální, orální, rektální, permukosální nebo perkutanní podání.

Mohou být tedy ve formě injektovatelných roztoků a suspenzí nebo několikadávkových lahviček, ve formě povlečených a nepovlečených tablet, dražé, kapslí včetně tvrdých želatinných kapslí, pilulek, sáčků, prášků, čípků nebo rektálních kapslí, roztoků nebo suspenzí, ve formě pro perkutanní podání v polárním rozpouštědle nebo pro permukosální podání.

Jakožto excipienty pro pevné formy, vhodné pro taková podání, se uvádějí deriváty celulózy nebo mikrokryсталická celulóza, uhličitany alkalických kovů, fosforečnan sodný, škroby, modifikované škroby nebo laktóza.

Pro rektální podání jsou výhodnými excipienty kakaové máslo nebo polyethylenglykolstearáty.

Pro parenterální podání jsou nejvýhodnějšími běžně používanými nosiči voda, vodné roztoky, fyziologická solanka nebo isotonické roztoky.

Dávkování kolísá v širokém rozmezí v závislosti na terapeutické indikaci, na cestě podání a na věku a hmotnosti ošetřovaného jedince.

Vynález se proto také týká použití sloučenin obecného vzorce I pro přípravu léčiv k ošetřování diabetes.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Používané zkratky mají následující význam:

NMR	nukleární magnetická resonance
δ	chemický posun
s	singlet
d	dublet
t	triplet
m	neštěpený vrchol
IR	infračervený

Příklady provedení vynálezu

A- Příklad přípravy sloučeniny obecného vzorce III

Příprava 1-(2-chlorethyl)-4-fenylpiperazinu (III: Grp1=

$Cl, n = 2, Ar = CH_6H_5$

Do 80 ml suchého dimethylformamidu v tříhrdlé baňce opatřené míchadlem se při teplotě 20 °C přidá 358,52 g 1-brom-2-chlorethanu, následně 138 g uhličitanu draselného a 81,12 g N-fenylpiperazinu rozpuštěného ve 300 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 2 hodiny 30 minut při teplotě místnosti. Pak se vlije do 1 litru nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a extrahuje se diethyletherem. Organické vrstvy se spojí a odpaří. Získá se 67 g žlutého oleje, který se čistí na koláči oxidu křemičitého pomocí ethylacetátu jako elučního činidla.

NMR (200 MHz), $CDCl_3$, δ ppm:

2,68 (t, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,25 (t, 4H), 3,64 (t, 2H), 6,93 (m, 3H), 7,28 (t, 2H)

IR(cm^{-1}), film: 2677, 1593, 1297.

B - Příklady přípravy sloučenin obecného vzorce VI

1 - Příprava methyl [4-(2-chlorethoxy)fenyllacetátu

(VI: $Grp_2 = Cl, n = 2, i = 0, P_2 = CH_3$)

Přidá se 100 g methyl-[4-hydroxyfenyllacetátu a 248,6 g uhličitanu draselného do tříhrdlé baňky obsahující 900 ml acetonitrilu. Reakční směs se zahřeje na teplotu 50 °C a během 1 hodiny se přidá 258,13 g 1-brom-2-chlorethanu rozpuštěného ve 250 ml acetonitrilu. Reakční směs se udržuje 48 hodin na teplotě zpětného toku rozpouštědla.

Po zfiltrování reakční směsi se rozpouštědlo odpaří. Zbýlý olej se vyjme do směsi vody a diethyletheru. Etherové fáze se spojí, promyjí se normálním roztokem hydroxidu sodného a několikrát se promyjí vodou. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá šedavý olej, který se vyčistí destilací (teplota varu za tlaku 0,0133 kPa je 112 až 116 °C).

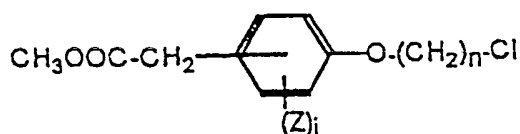
NMR (200 MHz), $CDCl_3$, δ ppm:

05.02.01

3,60 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,82 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,22 (d, 2H)

IR(cm⁻¹), film: 2953, 1736, 1513, 1243.

Meziprodukty obecného vzorce VI, VI.2 až VI.6, uvedené v následující tabulce I se připraví a izolují obdobným způsobem (ve sloupci I tabulky je číslo meziprojektu, ve sloupci II poloha skupiny CH₂-COOH)



Tabulka I

I	II	i	Z	n	Teplota varu (°C) ^a
VI.2	p	0	/	2	112 až 116
VI.3	m	0	/	2	olej
VI.4	o	0	/	2	olej
VI.5	p	0	/	3	olej
VI.6	p	0	/	4	olej

^a teplota varu je udávána za tlaku 0,0133 kPa

V uvedené tabulce znamená o, m a p ortho, metha, para. Poloha skupiny -CH₂-COOH je vyznačena vůči řetězci -O-(CH₂)_n-Cl.

Poloha substituentu Z je také vyznačena vůči řetězci -O-(CH₂)_n-Cl.

C- Příklady přípravy sloučenin obecného vzorce I

PŘÍKLAD 1

1 - Příprava (4-[2-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]ethoxy)-fenyl) octové kyseliny

[I: Ar = -C₆H₄-OCH₃, n=2, i=0]

Do tříhrdlé baňky obsahující 400 ml acetonitrilu se za MÍCHÁNÍ magnetickým míchadlem přidá 34,6 g 1-(3-methoxy)fenylpiperazinu (sic), 74,52 g uhličitanu draselného a 29,88 g jodidu draselného. Během 15 minut se přidá 41,16 g methyl-[4-(2-chlorethoxy)fenyl]acetátu, rozpuštěného ve 250 ml acetonitrilu. Reakční směs se udržuje 72 hodin na teplotě zpětného toku rozpouštědla. Po vychladnutí na teplotu místnosti se reakční směs zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se vyjme do směsi vody a ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší a odpaří se. Získá se 48,79 g oranžového oleje.

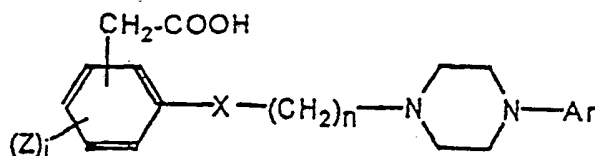
Do tohoto oleje se přidá 400 ml methanolu a 189,2 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se udržuje 2 hodiny na teplotě zpětného toku rozpouštědla. Po odpaření rozpouštědla k suchu se zbytek několikrát trituruje s diethyletherem. Po odstranění etherové fáze, se do zbytku přidá 1 litr vody. Po 10-minutovém míchání se přidá 189,2 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Vytvoří se béžová sraženina. Po odfiltrování této sraženiny a promytí reakční směsi vodou a po vysušení se získá 42 g pevné látky. Po překrytalizaci z ethanolu při teplotě 95 °C (sic) se získá 38 g připravené sloučeniny, jejíž teplota tání je 156 až 158 °C.

NMR (200 MHz), d₆-DMSO, δ ppm:

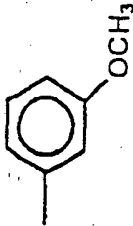

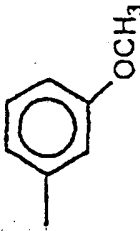
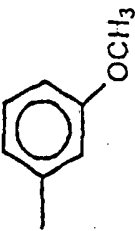
2,48 (t, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,95 (t, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 6,30 (m, 3H), 6,70 (d, 2H), 7,0 (m, 3H)

IR(cm⁻¹), KBr: 2957, 1716, 1597, 1604, 1242.

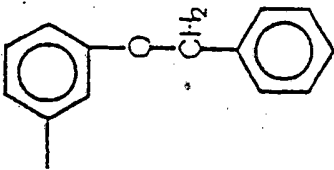
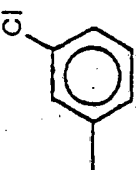

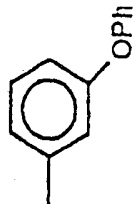
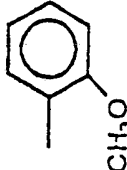
Shora popsaným způsobem se připraví sloučeniny podle příkladů 2 až 19 uvedené v tabulce II, kde X v následujícím vzorci znamená atom kyslíku (ve sloupci I je číslo příkladu):



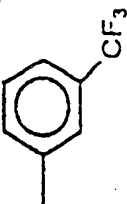
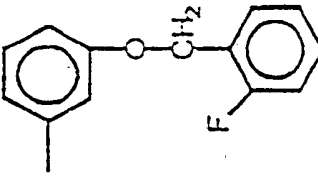
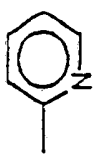

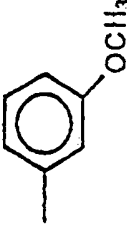
Tabulka II

Ex.	Poloha -CH ₂ -COOH	i	Z	n	Ar	Teplota tání (°C)	¹ H NMR (200 MHz) δ (ppm)
1	para	0	-	2		158-160	d6-DMSO: 2,48 (t, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,9 (t, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 6,30 (m, 3H), 6,70 (d, 2H), 7,0 (m, 3H)
2	para	0	-	2		163	d6-DMSO: 2,54 (t, 4H), 2,62 (t, 2H), 3,0 (t, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 6,68 (t, 1H), 6,80 (t, 4H), 7,04 (m, 4H)
3	orto	0	-	2		74-76	d6-DMSO: 2,50 (s, 4H), 2,65 (t, 2H), 3,07 (s, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,30 (m, 3H), 6,95 (m, 5H)
4	meta	0	-	2		110-111	d6-DMSO: 2,45 (s, 4H), 2,95 (s, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 6,20 (m, 3H), 6,62 (d, 3H), 6,91 (m, 2H)

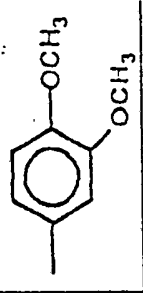
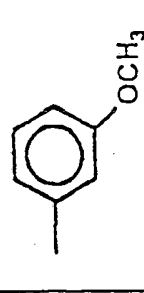
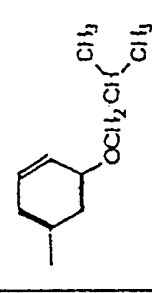
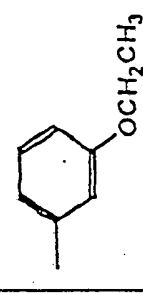
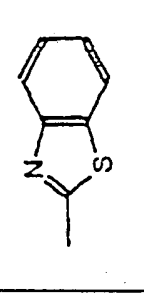
Tabulka II (pokračování)

5	para	0	-	2		130	d6-DMSO: 2,72 (s, 4H), 2,88 (t, 2H), 3,20 (s, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,60 (s+d, 3H), 7,0 (d, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,50 (m, 5H), 12,30 (s, 1H)
6	para	0	-	2		130-132	CDC13 [sic]: 2,77 (m, 6H), 3,13 (d, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 6,67 (m, 5H), 7,03 (m, 3H), 10,35 (s, 1H)
7	para	0	-	2		162-164	d6-DMSO: 2,65 (s, 4H), 2,77 (t, 2H), 3,07 (s, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 6,95 (m, 6H), 7,22 (d, 2H)
8	para	0	-	2		160-163	CDC13 [sic]: 2,7 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 4,0 (t, 2H), 6,50 (m, 5H), 7,00 (m, 8H), 7,82 (s, 1H)
9	para	0	-	2		204-206 (2HCl)	d6-DMSO: 3,35 (m, 12H), 3,75 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,90 (m, 6H), 7,15 (d, 2H), 9,40 (s, 2H), 11,65 (s, 1H)

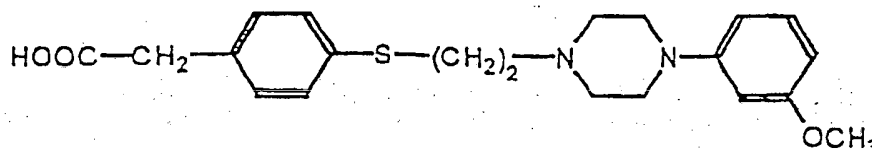
Tabulka II (pokračování)

10	para	0	-	2		134-136	d6-DMSO: 2,51 (s, 4H), 2,65 (t, 2H), 3,15 (s, 4H), 3,40 (s, 2H), 4,0 (t, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,95 (m, 5H), 7,08 (t, 1H)
11	para	0	-	2		140	d6-DMSO: 2,67 (s, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,18 (s, 4H), 3,50 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,45 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 7,20 (m, 5H), 7,45 (t, 1H), 7,65 (t, 1H)
12	para	0	-	2		132-134	d6-DMSO: 2,56 (t, 4H), 2,77 (t, 2H), 3,50 (d, 6H), 4,10 (t, 2H), 6,39 (t, 1H), 6,87 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 7,58 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 12,85 (s, 1H)
13	para	0	-	2		153-154	CDCl3 [sic]: 2,95 (t, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,09 (t, 4H), 4,24 (t, 2H), 6,59 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 8,44 (d, 2H), 9,22 (s, 1H)
14	para	0	-	4		113-115	CDCl3 [sic]: 1,75 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,95 (s, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,85 (s, 5H), 6,50 (m, 3H), 6,80 (d, 2H), 7,25 (q, 3H), 8,30 (s, 1H)

Tabulka II (pokračování)

15	para	0	-	2		135-137	CDCl ₃ [sic]: 2,82 (s, 6H), 3,05 (s, 4H), 3,40 (s, 6H), 4,0 (s, 2H), 6,42 (m, 2H), 6,67 (t, 3H), 7,10 (d, 2H), 11,80 (s, 1H)
16	para	0	-	3		162-164	d ₆ -DMSO: 1,90 (t, 2H), 2,47 (s, 6H), 3,10 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 6,40 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 7,15 (m, 3H)
17	para	0	-	2		148	d ₆ -DMSO: 0,83 (d, 6H), 1,85 (m, 1H), 2,44 (s, 4H), 2,74 (t, 2H), 3,13 (s, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,27 (m, 3H), 6,74 (d, 2H), 6,98 (m, 3H)
18	para	0	-	2		153-154	d ₆ -DMSO: 1,14 (t, 3H), 2,46 (s, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,96 (s, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,81 (q, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,27 (m, 3H), 6,74 (d, 2H), 6,92 (m, 3H)
19	para	0	-	2		160-162	d ₆ -DMSO: 2,65 (s, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 4,11 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 12,30 (s, 1H)

Podobně se připraví shora popsaným způsobem sloučenina 20



mající teplotu tání 142 °C a následující spektrální data:

d6-DMSO :

2,43 (t, 6H), 2,99 (t, 6H), 3,42 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 6,32 (m, 3H), 7,11 (m, 5H).

Dále jsou vedeny výsledky farmakologické studie.

Studie protidiabetického účinku v krysách

Protidiabetické působení sloučenin obecného vzorce I podaných orální cestou se zjišťuje na pokusném modelu na inzulinu nezávislé diabetes vyvolané streptozotocinem u krys. Model na inzulinu nezávislé diabetes se získá u krys neonatální injekcí streptozotocinu v den narození.

Použité diabetické krysby byly 8 týdnů staré. Zvířata se udžují ode dne narození až do dne pokusu v kleci se řízenou teplotou 21 až 22 °C a podrobují se pevnému světelnému cyklu (světlo od 7 do 19 hodin, tma od 19 do 7 hodiny). Potravou je udržovací dieta, voda a potrava dle libosti, s výjimkou dvouhodinového půstu před testem, kdy je strava odebrána (postabsorptivní stav).

Krysby se ošetřují orální cestou v průběhu dne s podáním testované sloučeniny. Dvě hodiny po konečném podání testované sloučeniny a 30 minut po anestezii krysby natriumpentobarbitalem (Nembutal^R) se odebere 300 µl krve z ocasu ke stanovení glykemie. Výsledky jsou uvedeny v tabulce III (ve sloupci I tabulky je uvedena sloučenina podle příkladu).

V tabulce jsou výsledky testu vyjádřeny jako procentová změna glykemie:

-při D1 (po ošetřování po dobu jednoho dne) se zřetelem na D0 (před ošetřením)

-při D4 (po ošetřování po dobu čtyř dnů) se zřetelem na D0 (před ošetřením)

pro dvě různé podávané dávky účinné látky (20 mg/kg/den a 200 mg/kg/den.

Tabulka III

I	Podávaná dávka 20 mg/kg/den		Podávaná dávka 200 mg/kg/den	
	% glykemie D1	% glykemie D4	% glykemie D1	% glykemie D4
1	-8	-10	-24	-34
4	-2	-16	-20	-24
6	2	-12	-2	-19
8	9	-6	19	-18
9	-2	3	1	-25
10	-26	-13	-30	-27
13	-10	-10	-23	-23

Uvedené výsledky dokládají účinnost sloučenin obecného vzorce I v navozování poklesu glykemie u diabetických zvířat.

Studie hypolipidemické účinnosti v krysách

Hypolipidemické působení sloučenin obecného vzorce I podaných orální cestou se zjišťuje na pokusném modelu na inzulinu nezávislé diabetes vyvolané streptozotocinem u krys. Model

na inzulinu nezávislé diabetes se získá u krys neonatální injekcí streptozotocinu pět dní po narození.

Použité diabetické krysy byly 8 týdnů staré. Zvířata se udžují ode dne narození až do dne pokusu v kleci se řízenou teplotou 21 až 22 °C a podrobují se pevnému světelnému cyklu (světlo od 7 do 19 hodin, tma od 19 do 7 hodiny). Potravou je udržovací dieta, voda a potrava dle libosti, s výjimkou 18-hodinového půstu před testem, kdy je odebrán vzorek krve pro provádění lipidové rovnováhy.

Krysy se ošetřují orální cestou podáním sloučeniny podle příkladu 1 po dobu sedm dní. Odebírá se vzorek 300 µl 18 hodin po konečném podání testované sloučeniny.

Celkový cholesterol se kvantitativně stanoví způsobem CHOE/CHOD/POD Trinder jakožto koncový bod (Instrumentation Laboratory reagent [lacuna] na analyzátoru Monarch plus (Instrumentation Laboratory)).

Celkové glyceridy se kvantitativně stanoví způsobem GPO/Trinder jakožto koncový bod (Sigma Diagnostic reagent) na analyzátoru Monarch Analyser (Instrumentation Laboratory). Výsledky zkoušky jsou v následující tabulce

Podmínky provádění zkoušky	Celkový cholesterol mg/dl	Celkové triglyceridy mg/dl
bez ošetření	90	167
ošetření sloučeninou podle příkladu 1	79	102

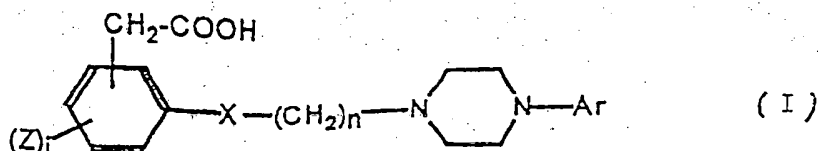
Výsledky jasně dokládají hypolipidemickou účinnost sloučenin podle vynálezu.

Průmyslová využitelnost

Derivát piperazinu pro výrobu léčiva pro ošetřování patologických stavů souvisejících se syndromem inzulinové rezistence.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát piperazinu obecného vzorce I



kde znamená

n 2, 3, 4, 5 nebo 6

X atom kyslíku nebo síry,

Ar aromatickou skupinu volenou ze souboru zahrnujícího skupinu fenylovou, pyridylovou, pyrimidinylovou, benzoxazolylovou, benzothiazolylovou a benzimidazolylovou, které jsou popřípadě substituovány jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxy skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku, arylalkoxy skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy podílu, přičemž arylový podíl je popřípadě substituován atomem halogenu, akylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku je substituována jedním nebo několika atomy halogenu,

i 0, 1, 2, 3 nebo 4 a

Z na sobě nezávisle atom halogenu,

a jeho solváty a adiční soli s farmaceuticky vhodnými zásadami nebo kyselinami.

2. Derivát piperazinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

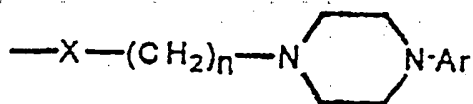
3. Derivát piperazinu podle nároku 1 a 2 obecného vzorce I, kde znamená n 2 nebo 3, s výhodou 2 a ostatní symboly mají v nároku 1 a 2 uvedený význam.

4. Derivát piperazinu podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde znamená Ar skupinu pyridylovou, pyrimidinylovou, benzoxazolylovou, benzothiazolylovou a benzimidazolylovou, fenylovou nebo fenylovou substituovanou jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, fenoxyskupinu a trifluormethylovou skupinu a benzyloxyskupinu a ostatní symboly mají v nároku 1 až 3 uvedený význam.

5. Derivát piperazinu podle nároku 1 až 4 obecného vzorce I, kde znamená Ar skupinu fenylovou substituovanou v poloze meta alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu, fenoxyskupinou nebo trifluormethylovou skupinou a ostatní symboly mají v nároku 1 až 4 uvedený význam.

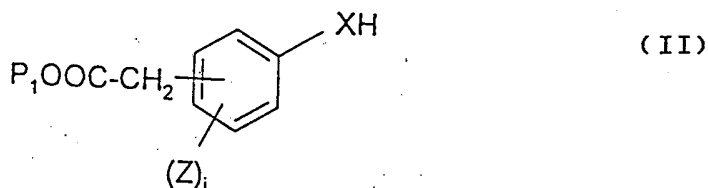
6. Derivát piperazinu podle nároku 1 až 5 obecného vzorce I, kde znamená i nulu a ostatní symboly mají v nároku 1 až 5 uvedený význam.

7. Derivát piperazinu podle nároku 1 až 6 obecného vzorce I, kde skupina $-CH_2-COOH$ je v poloze para na fenylovém jádru se zřetelem na řetězec

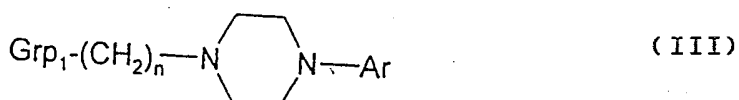


a ostatní symboly mají v nároku 1 až 6 uvedený význam.

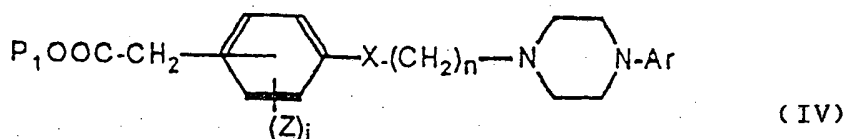
8. Způsob přípravy derivátu piperazinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aromatická sloučenina obecného vzorce II



kde Z, X a \underline{i} mají v nároku 1 uvedený význam a kde znamená P₁ skupinu chránící karboxylovou funkční skupinu, reaguje s piperazinem obecného vzorce III



kde n a Ar mají u obecného vzorce I uvedený význam a kde znamená Grp₁ uvolňovanou skupinu za získání sloučeniny obecného vzorce IV

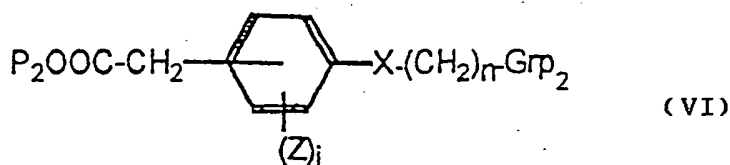


kde P₁, X, Z, \underline{i} , n a Ar mají shora uvedený význam, která se převádí na sloučeninu obecného vzorce I odstraněním skupiny chránící funkční karboxylovou skupinu.

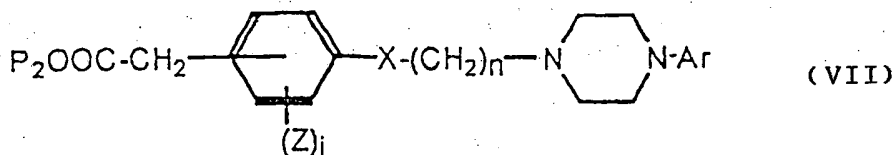
9. Způsob přípravy derivátu piperazinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, vyznačující se tím, že reaguje piperazin obecného vzorce V



kde Ar má v nároku 1 uvedený význam s karboxylovým derivátem obecného vzorce VI



kde n , X , Z a i mají v nároku 1 uvedený význam, P_2 znamená chránicí skupinu karboxylové funkční skupiny a Grp_2 znamená uvolňovanou skupinu za získání sloučeniny obecného vzorce VII



kde n , X , Z , Ar , i a P_2 mají shora uvedený význam, která se převádí na sloučeninu obecného vzorce I odstraněním skupiny chránicí funkční karboxylovou skupinu.

10. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou látku derivát piperazinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 7 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient.

11. Použití derivátu piperazinu podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, pro přípravu léčiva pro ošetřování patologických stavů souvisejících se syndromem inzulínové rezistence.

12. Použití derivátu piperazinu podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, pro přípravu léčiva pro ošetřování diabetes, dyslipidemie, obezity, arteriální hypertenze, neuropatie, retinopatie a atherosklerosy.