ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244811
(11) (B3)

(51) Int. Cl.[4]
C 07 D 295/18

/22/ Přihlášeno 25 04 84
/21/ PV 3071-84
/32//31//33/ Právo přednosti od 28 04 83
/P 33 15 424.4/ Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 14 08 87

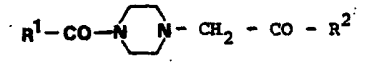
(72) Autor vynálezu: SCHÖNAFINGER KARL dr., ALZENAU; BEYERLE RUDI dr., FRANKFURT/M.; SCHINDLER URSULA dr., MÖRFELDEN-WALLDORF; MARTORANA PIERO dr., BAD HOMBURG; NITZ ROLF-EBERHARD dr., FRANKFURT/M. /NSR/

(73) Majitel patentu: CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFR, FRANKFURT/M. /NSR/

(54) Způsob výroby nových amidů substituované piperazin-1-yloctové kyseliny

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových amidů substituované piperazin-1-yloctové kyseliny dále uvedeného obecného vzorce I, jakož i jejich adičních solí s kyselinami, kteréžto sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových amidů substituované piperazin-1-yloctové kyseliny obecného vzorce I



/I/,

v němž

R^1 znamená fenylovou skupinu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, methoxykarbonylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem monosubstituovanou fenylovou skupinu, dichlorfenylovou skupinu, methoxyskupinou nebo/a methylkarbonyloxyskupinou disubstituovanou nebo trisubstituovanou fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, furylovou skupinu nebo p-chlorfenoxymethylovou skupinu,

R^2 znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, morfolinoskupinu, piperidinoskupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, diethanolaminoskupinu, skupinu $-NH/CH_2/_n-R^3$, $-NH/CH_2/_m-R^4$ nebo 2-/R^3-karbonyl/pyrrolidin-1-ylovou skupinu,

přičemž

R^3 znamená hydroxyskupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků,

R^4 znamená fenylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu, methylfenylovou skupinu, dimethoxyfenylovou skupinu, pyridylovou skupinu,

n znamená číslo 2 nebo 3 a

m znamená číslo 1 nebo 2,

jakož i jejich adičních sloučenin s kyselinami.

Alkylové skupiny ve významu substituentů R^1, R^2 a R^3, i když se vyskytují jako substituenty jiných skupin, mohou mít řetězec přímý nebo řetězec rozvětvený.

Symbol R^1 znamená výhodně fenylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu, chlorfenylovou skupinu, bromfenylovou skupinu, fluorfenylovou skupinu, alkylfenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 4-chlorfenoxymethylovou skupinu, dimethoxyfenylovou skupinu, dichlorfenylovou skupinu, methoxykarbonylfenylovou skupinu, acetoxymethoxyfenylovou skupinu, trimethoxyfenylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu nebo furylovou skupinu.

Pyridylovou skupinou je výhodně 3-pyridylová skupina. Furylovou skupinou je výhodně 2-furylová skupina. Thienylovou skupinou je výhodně 2-thienylová skupina.

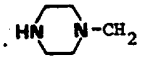
Symbol R^2 znamená výhodně aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, morfolinoskupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, diethanolaminoskupinu, skupinu $-NH/CH_2/_n-R^3$, $-NH/CH_2/_m-R^4$ nebo 2-/R^3-karbonyl/pyrrolidin-1-ylovou skupinu, přičemž m a n mají shora uvedené významy a R^3 a R^4 mají dále uvedené významy:

R^3 znamená hydroxyskupinu, ethoxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků a

R^4 znamená fenylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu, dimethoxyfenylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu.

Zvláště výhodně znamená symbol R^1 4-methoxyfenylovou skupinu a symbol R^2 znamená mofrolinoskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují tím, že se na amid piperazin-1-yloctové kyseliny obecného vzorce II



/II/

v němž

R^2 má shora uvedený význam,

působí v inertním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel při teplotě od -10 °C až do teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem acylačním činidlem obecného vzorce III

$$R^1 - CO - X \qquad /III/,$$

v němž
X znamená atom halogenu, skupinu -O-CO-R^1,
alkoxyskupinu nebo hydroxyskupinu,
výhodně atom chloru nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
R^1 má shora uvedený význam,
načež se případně vzniklá adiční sůl s kyselinou převede o sobě známým způsobem na volnou sloučeninu vzorce I nebo se popřípadě ve volné formě vzniklá sloučenina vzorce I popřípadě převede o sobě známým způsobem na adiční sůl s kyselinou.

Vhodnými acylačními činidly obecného vzorce III jsou halogenidy karboxylové kyseliny, zejména chloridy karboxylové kyseliny, anhydridy karboxylové kyseliny, estery karboxylové kyseliny jakož i karboxylové kyseliny.

Postup podle vynálezu představuje chemický analogický postup. Výhodně se provádí ve vhodném inertním rozpouštědle. Vhodnými rozpouštědly jsou ethery, zejména ethery se 2 až 8 atomy uhlíku v molekule, jako například diethylether, methylethylether, di-n-propylether, di-n-butylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan, bis-beta-methoxyethyl-ether; polyethery, jako například oligoethylenglykoldimethylethery, jako například penta-glym; etherifikované glykoly, jako například ketony, zejména ketony se 3 až 10 atomy uhlíku v molekule, jako například aceton, methylethylketon, methyl-n-propylketon, diethylketon, 2-hexanon, 3-hexanon, di-n-propylketon, diisopropylketon, diisobutylketon, cyklopentanon, cyklohexanon, benzofenon, acetofenon; alifatické uhlovodíky, jako například níže a výše-vroucí petrolethery; aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen, o-, m- a p-xylen, pyridin; halogenované alifatické nebo aromatické uhlovodíky, jako například methylenchlo-rid, chloroform, tetrachlormethan, ethylenchlorid, chlorbenzen, dichlorbenzen; nitrily, jako například acetonitril; amidy, jako například dimethylformamid, N-methylpyrrolidon; hexa-methyltriamid fosforečné kyseliny; sulfoxidy, jako například dimethylsulfoxid; voda.

Používat se mohou rovněž směsi různých rozpouštědel.

Reakce se provádí zpravidla při teplotě místnosti. Vždy podle reaktivity reakčních slo-žek může však být příznivé provádět reakci za chlazení popřípadě za nižších teplot nebo při zvýšené teplotě, například až při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem popřípadě směsi rozpouštědel. Reakční teplota činí v mnoha případech -10 až 25 °C, výhodně 0 °C až 20 °C.

Pokud jde o vysokou reakční rychlost a vysoký výtěžek, pak je zpravidla rovněž výhodné přidávat při reakci, při níž se odštěpuje sloučenina HX, navíc bázi jako činidlo, které váže kyselinu. Takovými vhodnými bázemi jsou například uhličitany alkalických kovů, jako uhličitan sodný nebo uhličitan draselný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako hydrogen-uhličitan sodný nebo organické aminy, zejména terciární organické aminy, jako pyridin, nebo terciární alifatické aminy se 3 až 9 atomy uhlíku, jako trimethylamin, triethylamin, tri-n-propylamin.

Jestliže se při reakci odštěpuje voda, pak je výhodné provádět reakci v bezvodém pro-středí a navíc přidávat účelně prostředek vázající vodu. Vhodnými prostředky k vázání vody jsou například karbodiimidy, jako dicyklohexalkarbodiimid.

Při výrobě sloučenin obecného vzorce I se výchozí složky používají obvykle v přibližně ekvimolárním množství. Jestliže má amin, používaný jako výchozí látka, sloužit také jako prostředek k vázání kyseliny, pak se amin používá v nadbytku.

Tento nadbytek může být například až 10 molární nebo ještě vyšší. Zpracování reakční směsi se provádí obvyklými postupy.

Výchozí látky obecných vzorců II a III, které jsou potřebné k výrobě sloučenin obecné-

ho vzorce I, jsou známé nebo se mohou snadno vyrábět postupy, které jsou známé pro příslušnou skupinu sloučenin.

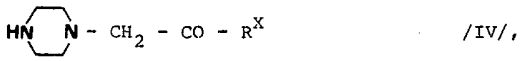
Vhodnými výchozími látkami obecného vzorce II jsou například:

amid piperazin-1-yloctové kyseliny,
methylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
ethylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
isopropylamid piperazin1-yloctové kyseliny,
dimethylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
diethylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
benzylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
morfolid piperazin-1-yloctové kyseliny,
pyrrolidid piperazin-1-yloctové kyseliny,
N-methylpiperazid piperazin-1-yloctové kyseliny,
diethanolamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
/2-methoxy/ethylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
/3-methoxy/propylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
2-methoxykarbonylpyrrolidid piprazin-1-yloctové kyseliny,
2-aminokarbonylpyrrolidid piperazin-1-yloctové kyseliny,
diethylaminoethylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
dimethylaminopropylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
methylaminoethylamid piprazin-1-yloctové kyseliny,
3,4-dimethoxyfenylethylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
4-methoxybenzylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
pyrid-3-ylmethylamid piperazin-1-yloctové kyseliny,
pyrid-2-ylmethylamid piperazin-1-yloctové kyseliny.

Výchozí látky obecného vzorce II se mohou, pokud ještě nejsou známé, vyrábět například reakcí piperazinu se sloučeninou obecného vzorce

$$Y - CH_2 - CO - R^2,$$

v němž
R^2 má shora uvedený význam a
Y znamená atom halogenu, zejména chloru, skupinu $-OSO_2CH_3$, $-OSO_2$-fenylovou skupinu nebo -O-tosylovou skupinu,
nebo reakcí alkylesteru piperazin-1-yloctové kyseliny obecného vzorce IV



/IV/,

v němž
R^X znamená alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
s aminem obecného vzorce

$$HR^2,$$

v němž
R^2 má shora uvedený význam.

Tyto reakce se provádějí výhodně v již uvedeném rozpouštědle.

Vhodnými acylačními činidly obecného vzorce III jsou například:

benzylchlorid,
2-, 3- nebo 4-methoxybenzoylchlorid,
2,3-, 2,4- nebo 3,4-dimethoxybenzoylchlorid,
2-, 3- nebo 4-chlorbenzoylchlorid,
methylester nikotinové kyseliny,
2- a 3-thenoylchlorid,
2- a 3-furoylchlorid,
4-chlorfenoxyacetyl chlorid,
benzoová kyselina,
methylester benzoové kyseliny,
anhydrid benzoové kyseliny,
chlorid isonikotinové kyseliny,
3,4,5-trimethoxybenzoylchlorid,
3,4-dichlorbenzoylchlorid,
2-, 3-, 4-fluorbenzoylchlorid,
2-, 3-, 4-brombenzoylchlorid,
4-terc.butylbenzoylchlorid,
4-methoxykarbonylbenzoylchlorid.

Acylační činidla vzorce III se mohou snadno syntetizovat postupy známými pro výrobu halogenidů kyseliny, zejména chloridů kyseliny, esterů karboxylové kyseliny a anhydridů karboxylové kyseliny.

Aminy vzorce HR^2 potřebné pro reakci se sloučeninami obecného vzorce IV jsou známé nebo se mohou snadno vyrábět postupy známými z literatury. Jako příklady aminů obecného vzorce HR^2 lze uvést:

amoniak, methylamin, ethylamin, n-propylamin, isopropylamin-, 2-/methoxy/ethylamin, benzylamin, 2-fenylethylamin, morfolin, N-methylpiperazin, pyrrolidin, diethylamin, di-n--propylamin, di-n-butylamin, N-methyl-N-ethylamin, N-methyl-N-n-butylamin, 2-/hydroxykarbonyl/pyrrolidin, 2-/methoxykarbonyl/pyrrolidin, 2-/aminokarbonyl/pyrrolidin, 2-/methylaminokarbonyl/pyrrolidin, 2-/dimethylaminokarbonyl/pyrrolidin, 2-/2-, 3- nebo 4-methoxy/fenylethylamin, 2-/2-, 3- nebo 4-methyl/fenylethylamin, 2-/2-, 3- nebo 4-pyridyl/ethylamin, 2-, 3- nebo 4-pyridylmethylamin, 3-/diethylamino/propylamin.

Amidy substituované piperazin-1-yloctové kyseliny obecného vzorce I tvoří s anorganickými nebo organickými kyselinami adiční soli s kyselinami. K tvorbě takových adičních solí s kyselinami jsou vhodné anorganické nebo organické kyseliny. Vhodnými kyselinami jsou například:

Chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, naftalendisulfonové kyseliny, zejména naftalen-1,5-disulfonová kyselina, fosforečná kyselina, dusičná kyselina, sírová kyselina, šťavelová kyselina, mléčná kyselina, vinná kyselina, octová kyselina, salicylová kyselina, benzoová kyselina, mravenčí kyselina, propionová kyselina, pivalová kyselina, diethyloctová kyselina, malonová kyselina, jantarová kyselina, pimelová kyselina, fumarová kyselina, maleinová kyselina, jablečná kyselina, sulfamová kyselina, fenylpropionová kyselina, glukonová kyselina, askorbová kyselina, nikotinová kyselina, isonikotinová kyselina, methansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, citronová kyselina nebo adipová kyselina.

Výhodné jsou adiční soli s kyselinami, které jsou přijatelné z farmakologického hlediska.

Adiční soli s kyselinami se vyrábějí obvyklým způsobem sloučením složek, účelně ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle. Při syntéze sloučenin vzorce I mohou v důsledku zpracování

vznikat nejdříve adiční soli s kyselinami. Z adičních solí s kyselinami se mohou volné sloučeniny obecného vzorce I získat popřípadě o sobě známým způsobem, například rozpuštěním nebo suspendováním ve vodě a zalkalizováním, například hydroxidem sodným, a poté filtrací.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a jejich adiční soli s kyselinami, které jsou přijatelné z farmakologického hlediska, mají cenné farmakologické vlastnosti. Na základě svého encefalotropního účinku se mohou uvedené sloučeniny používat jako prostředky ke zlepšení funkcí mozku, jako například paměti a schopnosti učit se.

Uvedené látky představují tudíž obohacení farmacie a dají se používat k léčení a k profylaxi chorob lidí, zejména při léčení a zamezování mozkové nedostatečnosti a při zlepšování intelektuální schopnosti.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmakologicky použitelné adiční soli s kyselinami se tudíž mohou podávat lidem jako léčiva a to samotné, ve směsi navzájem nebo ve formě farmaceutických přípravků, které dovolují enterální nebo parenterální aplikaci a které obsahují jako účinnou složku účinnou dávku alespoň jedné sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou, vedle obvyklých farmaceuticky použitelných nosných látek a přísad. Tyto přípravky obsahují obvykle asi 0,5 až 90 % hmotnostních terapeuticky účinné sloučeniny.

Léčiva se mohou aplikovat perorálně, například ve formě pilulek, tablet, lakovaných tablet, dražé, granulí, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, sirupů, emulzí nebo suspenzí nebo aerosolových směsí.

Aplikace se může provádět také rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například ve formě mastí nebo tinktur.

Výroba farmaceutických přípravků se provádí o sobě známým způsobem, přičemž se používá farmaceuticky inertních anorganických nebo organických nosných látek. Pro výrobu pilulek, tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí lze užít například laktosy, kukuričného škrobu nebo jeho derivátů, mastku, kyseliny stearové nebo jejích solí atd.

Nosnými látkami pro měkké želatinové kapsle a čípky jsou například tuky, vosky, polopevné a kapalné polyoly, přírodní nebo ztužené oleje atd. Jako nosné látky pro výrobu roztoků a sirupů se hodí například voda, sacharosa, inertní cukr, glukosa, polyoly atd.

Jako nosné látky pro výrobu injekčních roztoků se hodí například voda, alkoholy, glycerin, polyoly, rostlinné oleje atd.

Farmaceutické přípravky mohou vedle účinných látek a nosných látek obsahovat ještě přísady, jako například plnidla, nastavovadla, látky umožňující rozpad, pojidla, kluzné látky, smáčedla, stabilizátory, emulgátory, konzervační prostředky, sladidla, barviva, chuťové přísady nebo aromatizující přísady, zahušťovadla, prostředky ke zředování, pufry, dále rozpouštědla nebo pomocná rozpouštědla nebo prostředky k dosažení depotního efektu, jakož i soli ke změně osmotického tlaku, prostředky k povlékání nebo antioxidační prostředky.

Tyto přípravky mohou obsahovat také dvě nebo více sloučenin vzorce I nebo jejich farmakologicky použitelných adičních solí s kyselinami a ještě další terapeuticky účinné látky.

Takovýmito dalšími terapeuticky účinnými látkami jsou například:

blokátory beta-receptorů, jako například Propranolol, Pindolol, Metoprolol; antianginosní prostředky, jako například Carbochromen; Molsidomin; uklidňující prostředky, jako například deriváty barbiturové kyseliny, 1,4-benzodiazepiny a Meprobamat; diuretika, jako například Chlorothiazid; prostředky k tonizaci srdce, jako například digitalové přípravky; prostředky ke snižování krevního tlaku, jako například Hydralazin, Dihydralazin, Prazosin;

Clonidin, alkaloidy rauwolfie; prostředky ke snižování obsahu tuku v krvi, jako například Bezafibrat, Fenofibrat; prostředky k profylaxi trombosy, jako například Phenprocoumon.

Sloučeniny vzorce I, jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami a farmaceutické přípravky, které obsahují jako účinnou látku sloučeniny vzorce I nebo jejich farmakologicky použitelné adiční soli s kyselinami, se mohou používat u lidí při léčení nebo při předcházení onemocnění, zejména při léčení nebo k zabránění mozkové nedostatečnosti a při zlepšování intelektuální schopnosti.

Dávka se může pohybovat v širokých mezích a je třeba jí v každém jednotlivém případě přizpůsobit individuálním okolnostem. Obecně se předpokládá při orální aplikaci denní dávka od asi 1 do 1 000 mg/kg, výhodně 5 až 800 mg/kg, tělesné hmotnosti k dosažení účinných výsledků.

Při intravenosní aplikaci činí denní dávka obecně asi 5 až 500 mg/kg, výhodně 5 až 250 mg/kg, tělesné hmotnosti. Denní dávka se obvykle, zejména při aplikaci větších množství, rozděluje na několik, například 2, 3 nebo 4 dílčí dávky.

Podle individiálního chování může být popřípadě potřebné odchýlit se od uvedené denní dávky a to směrem nahoru i dolů.

Zkoumání sloučenin podle vynálezu na encefalotropní účinek se provádí například pomocí testu pasivní obrany /únikové reakce/, který se provádí následujícím způsobem:

Testovací aparaturou je skříň rozdělená na světlou a tmavou část opatřená ve tmavé části dnem ve formě mřížky, do které lze zavést elektrický proud.

90 minut po aplikaci kontrolní injekce a injekce testovaného přípravku se nezkušení samci myší ošetří podáním skopolamin-hydrobromidu /3 mg/kg s.c./. Po 5 minutách se myši umístí do světlé části skříně.

Po přeběhnutí do tmavé části skříně dostanou myši nepříjemnou elektrickou ránu do tlapky. Po 24 hodinách se každá myš jedenkrát umístí do světlé části skříně a měří se doba setrvání ve světlé části skříně /nejvýše 180 sekund/. Statisticky významný účinek testované látky ve srovnání s kontrolní skupinou se vypočte Median-testem.

Jako minimální účinná dávka MED se označuje ta dávka přípravku, která vykazuje statisticky významný účinek ve srovnání se skopolaminem. Zvířata ošetřená účinnou dávkou přípravku a skopolaminu vykazují dlouhou dobu setrvání stejně jako zvířata, která nebyla ošetřena skopolaminem, zatímco zvířata, kterým byla podána kontrolní injekce a skopolamin vykazují krátkou dobu setrvání. Ke srovnání byl určován MED pro Piracetam.

Při popsaném testu bylo dosaženo následujících výsledků:

sloučenina podle příkladu provedení	MED /mg/kg p.o./
1, 2, 27	3
4	menší než 30
5, 7, 8, 9, 11, 12, 22, 24, 25	30
Piracetam /ke srovnání/	100

Vynález blíže ilustrují následující příklady, které však jeho rozsah v žádném případě neomezují.

P ř í k l a d 1

Hydrochlorid morfolidu /4-/4-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

10,25 g morfolidu piperazin-1-yloctové kyseliny ve 20 ml methylenchloridu se ochladí na teplotu 0 °C. Potom se přikape 8,75 g anisoylchloridu v průběhu 15 minut.

Po 4 hodinách dalšího míchání se reakční směs zředí isopropanolem, přičemž se vyloučí bezbarvý produkt. Tento produkt se odfiltruje a vysuší se.

Výtěžek: 14,6 g.
Teplota tání 176 až 178 °C.

Analýza:
vypočteno 56,3 % C, 6,8 % H, 9,3 % Cl, 10,9 % N,
nalezeno 56,1 % C, 6,6 % H, 9,5 % Cl, 10,6 % N,

vypočteno 16,7 % O;
nalezeno 17,0 % O.

P ř í k l a d 2

Hydrochlorid pyrrolididu /4-/4-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

9,4 g pyrrolididu piperazin-1-yloctové kyseliny se rozpustí v 10 ml methylanchloridu. Při teplotě 0 °C se přikape roztok 8,75 g chloridu anýzové kyseliny v 10 ml methylenchloridu. Po 60 minutách míchání při teplotě 25 °C se krystaly odfiltrují a vysuší se ve vakuu.

Výtěžek: 10,7 g
Teplota tání: 245 °C

Elementární analýza:
vypočteno 58,8 % C, 7,1 % H, 11,4 % N, 13,1 % O, 9,7 % Cl;
nalezeno 58,5 % C, 7,0 % H, 11,1 % N, 13,5 % O, 10,0 Cl.

P ř í k l a d 3

Hydrochlorid morfolidu /4-/4-chlorbenzoyl/piprazin/1-yl/octové kyseliny

5 g morfolidu piperazinooctové kyseliny a 4,2 g 4-chlorbenzoylchloridu se navzájem smísí při teplotě 0 °C v 50 ml methylenchloridu. Reakční směs se potom míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a znovu se ochladí na 0 °C, přičemž se vyloučí sraženina, která se překrystaluje z isopropylalkoholu.

Výtěžek: 7,6 g.
Teplota tání: 236 až 238 °C.

Elementární analýza:
vypočteno 52,5 % C, 5,9 % H, 10,8 % N, 12,4 % O, 18,3 % Cl;
nalezeno 52,5 % C, 5,9 % H, 10,6 % N, 12,6 % O, 18,9 % Cl.

P ř í k l a d 4

Hydrochlorid isopropylamidu /4-/4-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

K 5 g isorpopylamidu piperazinooctové kyseliny ve 20 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přikape roztok 4,6 g chloridu anýzové kyseliny ve 20 ml methylenchloridu. Reakční směs se potom míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a potom se zahustí. Zbytek se překrystaluje z isopropanolu.

Výtěžek: 7,5 g.
Teplota tání: 227 až 230 °C.

Elementární analýza:
vypočteno 57,4 % C, 7,3 % H, 11,8 % N, 13,5 % O,
nalezeno 57,6 % C, 7,3 % H, 11,9 % N, 13,2 % O,

vypočteno 10,0 % Cl;
nalezeno 10,3 % Cl.

Podobným způsobem jako je popsán v příkaldech 1 až 4 se dají připravit rovněž sloučeniny uvedené v následujících příkladech. V příkladech je přitom vedle teploty tání /° C/ syntetizované sloučeniny uvedeno rovněž rozpouštědlo, ve kterém se reakce provádí, reakční teplota ve °C a výtěžek v % teorie.

P ř í k l a d 5

Amid /4-benzoylpiperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 203 až 206 °C

Rozpouštědlo: methylenchlorid
Reakční teplota: 20 °C
Výtěžek: 80 % teorie.

P ř í k l a d 6

Methylamid /4-/4-methylbenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 178 až 179 °C

Rozpouštědlo: methylenchlorid
Reakční teplota: 20 °C
Výtěžek: 71 % teorie.

P ř í k l a d 7

Dibutylamid /4-nikotinoylpiperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 89 až 91 °C

Rozpouštědlo: dichlormethan
Reakční teplota: -10 °C
Výtěžek: 55 % teorie.

P ř í k l a d 8

Dimethylamid /4-/4-acetoxy-3-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 167 až 168 °C.

Rozpouštědlo: chloroform
Reakční teplota: +10 °C
Výtěžek: 58 % teorie.

Příklad 9

2-methoxyethylamid /4-/3,4-dimethoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 163 až 164 °C.

Rozpouštědlo: dichlormethan
Reakční teplota: 0 °C
Výtěžek: 78 % teorie.

Příklad 10

2-/diethylamino/ethylamid /4-/4-chlorbenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 102 až 104 °C.

Rozpouštědlo: dichlormethan
Reakční teplota: 20 °C
Výtěžek: 83 % teorie.

Příklad 11

N-methylpiprazid /4-/4-chlorfenoxyacetyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 101 až 102 °C

Rozpouštědlo: 1,2-dichlorethan
Reakční teplota: 25 °C
Výtěžek: 81 % teorie.

Příklad 12

2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamid /4-/3,4,5-trimethoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 201 až 203 °C

Rozpouštědlo: diethylether
Reakční teplota: 34 °C
Výtěžek: 68 % teorie

Příklad 13

4-methoxybenzylamid /4-/3,4-dichlorbenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 199 až 200 °C

Rozpouštědlo: dichlormethan
Reakční teplota: 0 °C
Výtěžek: 52 % teorie.

P ř í k l a d 14

Diethanolamid /4-/4-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: olej.

Rozpouštědlo: dichlormethan
Reakční teplota: 10 °C
Výtěžek: 48 % teorie.

P ř í k l a d 15

2-/ethylaminokarbonyl/pyrrolidid /4-/4-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: olej.

Rozpouštědlo: dichlormethan
Reakční teplota: 0 °C
Výtěžek: 80 % teorie.

P ř í k l a d 16

2-/methylaminokarbonyl/pyrrolidid /4-/4-fluorbenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 98 až 101 °C.

Rozpouštědlo: ethylenglykoldimethylether
Reakční teplota: 20 °C
Výtěžek: 75 % teorie

P ř í k l a d 17

Isopropylamid /4-/3-brombenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 213 až 215 °C

Rozpouštědlo: ethylenglykoldimethylether
Reakční teplota: 20 °C
Výtěžek: 75 % teorie.

P ř í k l a d 18

Isorpopylamid 4-/4-terc.butylbenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 187 až 189 °C.

Rozpouštělo: diethylether
Reakční teplota: 0 °C
Výtěžek: 60 % teorie.

P ř í k l a d 19

/2-hydroxyethyl/amid 4-/4-methoxykarbonylbenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 147 až 149 °C.

Rozpouštědlo: aceton
Reakční teplota: 10 °C
Výtěžek: 51 % teorie.

Příklad 20

/3-methoxypropyl/amid /4-/2-furoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 150 až 152 °C.

Rozpouštědlo: aceton
Reakční teplota: 10 °C
Výtěžek: 67 % teorie.

Příklad 21

Hydrochlorid morfolinu /4-/4-chlorbenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 235 až 238 °C

Rozpouštědlo: dichlormethan
Reakční teplota: 25 °C
Výtěžek: 66 % teorie.

Příklad 22

Morfolid /4-/benzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 135 až 137 °C

Rozpouštědlo: dichlormethan
Reakční teplota: 0 °C
Výtěžek: 84 % teorie.

Příklad 23

Hydrochlorid morfolidu /4-/3-methoxy-4-acetoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: rozklad od 70 °C

Rozpouštědlo: dichlormethan
Reakční teplota: 0 °C
Výtěžek: 63 % teorie.

Příklad 24

/2-methoxykarbonyl/pyrrolidid /4-/4-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 87 až 89 °C

Rozpouštědlo: dichlorethan
Reakční teplota: 40 °C
Výtěžek: 69 % teorie.

P ř í k l a d 25

/2-piperidylmethyl/amid 4-/2-thenoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 135 až 137 °C

Rozpouštědlo: dichlormethan
Reakční teplota: -10 °C
Výtěžek: 47 % teorie.

P ř í k l a d 26

2-/aminokarbonyl/pyrrolidid /4-/4-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 149 až 150 °C.

Rozpouštědlo: toluen
Reakční teplota: 20 °C
Výtěžek: 75 % teorie.

P ř í k l a d 27

Morfolid /4-/4-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 148 až 149 °C

Rozpouštědlo: chlorbenzen
Reakční teplota: 20 °C
Výtěžek: 89 % teorie.

P ř í k l a d 28

Piperidid /4-/4-ethoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 104 až 106 °C

Rozpouštědlo: aceton
Reakční teplota: 20 °C
Výtěžek: 76 % teorie.

V následujících příkladech se popisují farmaceutické přípravky, přičemž místo morfolidu /4-/methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny, který se používá jako účinná látka, je možno použít také jiné účinné látky podle vynálezu.

P ř í k l a d 29

Měkké želatinové kapsle, obsahující 40 mg účinné látky na 1 kapsli:

	na 1 kapsli
morfolid /4-/methoxybenzoyl/-piperazin-1-yl/octové kyseliny	40 mg
frakcionovaná směs triglyceridů z kokosového tuku	150 mg
celkový obsah kapsle	190 mg

P ř í k l a d 30

Injekční roztok, který obsahuje 10 mg účinné látky v 1 ml roztoku:

	na 1 ml
morfolid /4-/methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny	10 mg
hlorid sodný	2,7 mg
voda pro injekční účely	do 1,0 ml

P ř í k l a d 31

Emulze obsahující 25 mg účinné látky v 5 ml:

	na 100 ml
morfolid /4-/methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny	0,5 g
neutrální olej	podle potřeby
polyoxyethylenstearát	podle potřeby
čistý glycerin	0,2 až 2,0 g
látka pro úpravu chuti	podle potřeby
voda /demineralizovaná nebo destilovaná/	do 100 ml

P ř í k l a d 32

Rektální léková formy, obsahující 15 mg účinné látky na 1 čípek:

	na 1 čípek
morfolid /4-/methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny	15 mg
základová hmota pro čípky	do 2 g

P ř í k l a d 33

Tablety obsahující 30 mg účinné látky na 1 tabletu:

	na 1 tabletu
morfolid /4-/methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny	30 mg
laktát /jemně rozemletý/	5 mg
kukuřičný škrob /bílý/	150 mg
laktóza	60 mg
mikrokrystalická celulóza	50 mg
polyvinylpyrrolidon	20 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	2 mg
natriummethylškrob	25 mg
	342 mg

P ř í k l a d 34

Dražé obsahující účinnou látku podle vynálezu a navíc ještě další terapeuticky cennou látku:

	na 1 dražé
morfolid /4-/methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny	30 mg
Propranolol	40 mg
laktóza	90 mg
kukuřičný škrob	90 mg
sekundární fosforečnan vápenatý	34 mg
rozpustný škrob	3 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	3 mg
koloidní kyselina křemičitá	4 mg
	294 mg

P ř í k l a d 35

Dražé, obsahující účinnou látku podle vynálezu a navíc ještě další terapeuticky účinnou látku:

	na 1 dražé
morfolid /4-/methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny	25 mg
Molsidomin	5 mg
laktóza	60 mg
kukuřičný škrob	90 mg
sekundární fosforečnan vápenatý	30 mg
rozpustný škrob	3 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	3 mg
koloidní kyselina křemičitá	4 mg
	220 mg

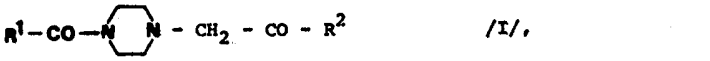
P ř í k l a d 36

Kapsle, obsahující účinnou látku podle vynálezu a navíc ještě jednu další terapeuticky cennou látku:

	na 1 kapsli
morfolid /4-/methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny	20 mg
Prazosin	5 mg
Kukuřičný škrob	185 mg
	210 mg

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových amidů substituované piperazin-1-yloctové kyseliny obecného vzorce I



/I/,

v němž

R^1 znamená fenylovou skupinu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, methoxykarbonylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem monosubstituovanou fenylovou skupinu, dichlorfenylovou skupinu, methoxyskupinou nebo/a methylkarbonyloxyskupinou disubstituovanou nebo trisubstituovanou fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, furylovou skupinu, p-chlorfenoxymethylovou skupinu,

R^2 znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylovoých zbytků, morfolinoskupinu, piperidinoskupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, pyrrolidin-1-ylovou skupinu, diethanolaminoskupinu, skupinu $-NH/CH_2/_n-R^3$, skupinu $-NH/CH_2/_m-R^4$ nebo 2-/R^3-karbonyl/pyrrolidin-1-ylovou skupinu,

přičemž

R^3 znamená hydroxyskupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků,

R^4 znamená fenylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu, methylfenylovou skupinu, dimethoxyfenylovou skupinu, pyridylovou skupinu,

n znamená číslo 2 nebo 3,

m znamená číslo 1 nebo 2,

jakož i jejich adičních sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že na amid piperazin-1-yloctové kyseliny obecného vzorce II

/II/,

v němž

R^2 má shora uvedený význam,

působí v inertním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel při teplotách od -10 °C až do teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem acylačním činidlem obecného vzorce III

$$R^1 - CO - X \qquad /III/,$$

v němž

R^1 má shora uvedený význam a

X znamená atom halogenu, skupinu $-O-CO-R^1$, ve které R^1 má shora uvedený význam, alkoxyskupinu nebo hydroxyskupinu,

načež se popřípadě vzniklá adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu vzorce I popřípadě se ve volné formě vzniklá sloučenina vzorce I převede na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III, za vzniku morfolidu /4-/4-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny a získaná sloučenina se popřípadě převede na farmakologicky použitelnou

3. Způsob podle bodu 1 nebo/a 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotách od -10 °C do 25 °C.