



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

254971

(11) (B2)

[22] Přihlášeno 20 03 84
[21] (PV 1960-84)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 21 03 83
(477008) Spojené státy americké

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 241/04
C 07 D 295/04

[40] Zveřejněno 16 07 87

[45] Vydáno 15 11 88

[72]
Autor vynálezu DEVLIN JOHN P. dr., POUGHKEEPSIE, NEW YORK, McNEIL DANIEL W.,
NEW FAIRFIELD, CONNECTICUT, KEIRNS JAMES J. dr.,
BARSUMIAN EDWARD L., DANBURY, CONNECTICUT (Sp. st. a.)
[73]
Majitel patentu BOEHRINGER INGELHEIM LTD., RIDGEFIELD, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

[54] Způsob výroby nových bis-(piperaziny)- popřípadě homopiperaziny)-
alkanů

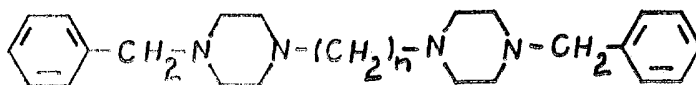
1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových bis-(piperaziny)- popřípadě homopiperaziny)-alkanů a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami, které mají cenné farmakologické vlastnosti

2

a mohou se používat jako účinné složky léčiv, zejména jako antialergika a protizánětlivé prostředky.

Z dosavadního stavu techniky jsou známy sloučeniny obecného vzorce

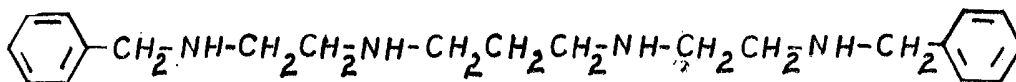


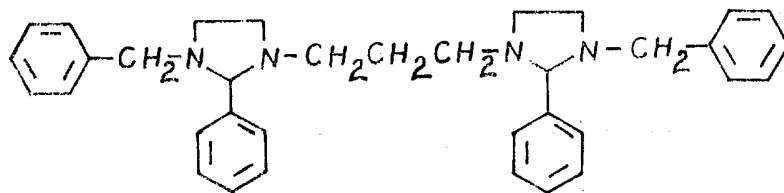
v němž

n znamená jedno z čísel 2, 6, 8, 9 nebo 10, které popsali S. Chiavarelli, P. Mazzeo, F. Costa a A. M. Russo v Farmaco, Ed. Sci

20, 229 (1965). Tyto sloučeniny mají účinek podobný účinku kurare.

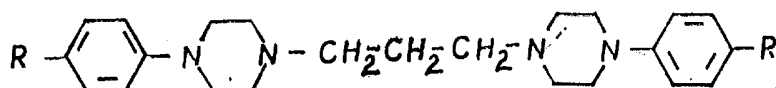
J. van Alpen popisuje v Rec. Trav. Chim. 55, 835 (1936) syntézu polyaminů vzorců





bez údaje o jejich biologické účinnosti.
Práce C. B. Pollarda, W. M. Lautera a N.

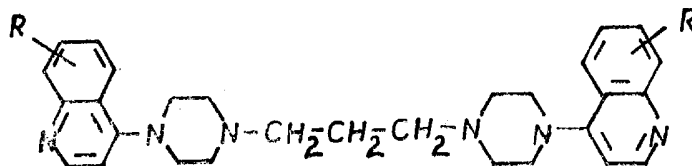
O. Nuessleho v J. Org. Chem. **24**, 764 (1959)
se týká výroby sloučenin obecného vzorce



v němž

R znamená vodík, alkylovou skupinu nebo halogen. Také zde chybí jakékoli údaje o účinku těchto sloučenin.

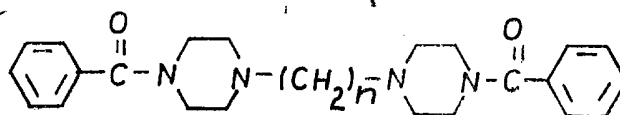
V belgickém patentovém spisu č. 633 453
se popisují sloučeniny obecného vzorce



v němž

R znamená halogen nebo alkoxy skupinu, které mají antimalarický účinek, anthelmintický účinek a účinek proti amébám.
Konečně popisují M. J. Dorokhova, V. A.

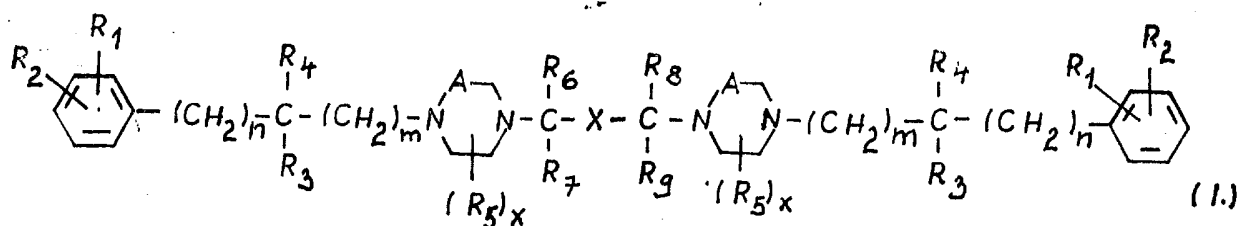
Chernow, S. M. Minakova, O. Y. Tikhonova
a A. N. Zamskaya, Khim.-Farm. Zh., **10**, 36
(1976), (C. A. **85**, 78 079) sloučeniny obecného vzorce



v němž

n znamená jedno z čísel 2, 3, 6 nebo 10.
Tyto sloučeniny slouží jako výchozí látky pro sloučeniny obecného vzorce VI.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových bis-(piperaziny- popřípadě homopiperaziny)alkanů obecného vzorce I



ve kterém

R₁ a R₂, které jsou stejné nebo navzájem rozdílné, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu, fluoru, trifluor-methylovou skupinu nebo acetoxyskupinu,

R₃ znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

R₄ znamená atom vodíku nebo společně s R₃ znamená oxoskupinu s tím, že m má jiný význam než nulu,

n a m znamenají číslo 0, 1 nebo 2, přičemž jejich součet není vyšší než 3,

A znamená methylenovou skupinu nebo ethylenovou skupinu,

R₅ znamená atom vodíku nebo znamená methylovou skupinu na atomech uhlíku pi-

perazinového kruhu, tj. když A znamená skupinu —CH₂—,

x znamená číslo 1 až 4,

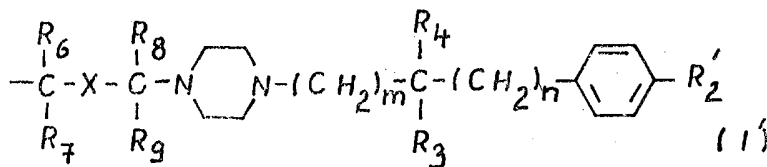
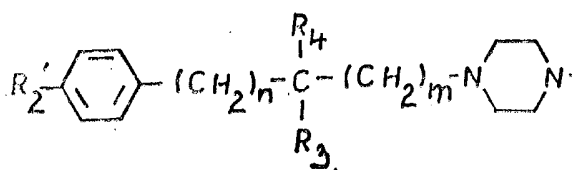
R₆, R₇, R₈ a R₉ jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu nebo

R₆ a R₇ nebo/a R₈ a R₉ znamenají společně oxoskupinu, a

X znamená alkylenový řetězec s 1 až 2 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován hydroxyskupinou,

a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami.

Výhodnou podskupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny obecného vzorce I'



ve kterém

symbols R₂', které jsou stejné nebo navzájem rozdílné, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom chloru,

R₃ znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

R₄ znamená atom vodíku nebo společně s R₃ znamená oxoskupinu s tím, že m má jiný význam než nulu,

n a m znamenají číslo 0, 1 nebo 2, přičemž jejich součet není vyšší než 3,

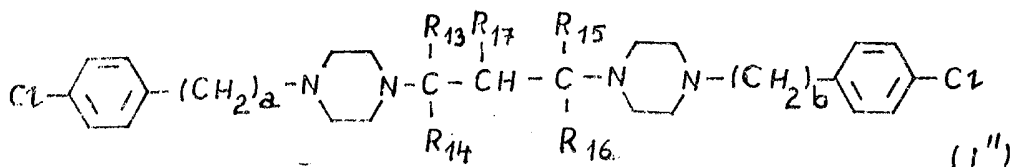
čímž jejich součet není vyšší než 3,

R₆, R₇, R₈ a R₉ jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu a

X znamená alkylenový řetězec s 1 až 2 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován hydroxyskupinou,

jakož i jejich fyziologicky použitelné adiční soli s kyselinami.

Zvláště výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I''



v němž

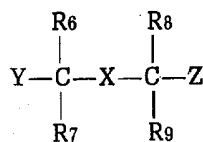
R₁₃ a R₁₄ znamenají vodík nebo společně znamenají oxoskupinu,

R₁₅ a R₁₆ znamenají vodík nebo společně znamenají oxoskupinu,

R₁₇ znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, a

a a b znamenají číslo 1, 2, 3 nebo 4, jakož i jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami.

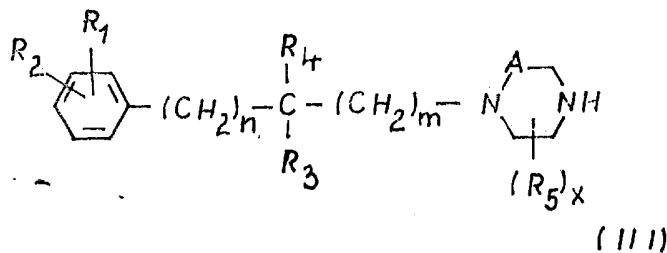
Podle tohoto vynálezu se nové bis-(piperazinyl- popřípadě homopiperazinyl)alkany obecného vzorce I připravují tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



(II)

znam a

R₆, R₇, R₈, R₉ a X mají shora uvedený význam v němž



v němž

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, x, m, n a A mají shora uvedený význam.

Tímto postupem se získávají výlučně symetrické sloučeniny vzorce I.

Kondenzační reakce podle vynálezu se může provádět v přítomnosti nebo za nepřítomnosti rozpouštědla. Používat se mohou vodná nebo organická inertní rozpouštědla, přičemž volba rozpouštědla závisí na povaze reakčních složek. Jako příklady takových rozpouštědel lze uvést dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dioxan, ethoxyethanol a alkanoly s až 5 atomy uhlíku, popřípadě s přídavkem vody. Používat se mohou také aromatická rozpouštědla. Výhodně se reakce provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, jako triethylaminu, uhličitanu alkalického kovu nebo hydroxidu alkalického kovu.

Reakční teplota závisí na výchozích látkách a na rozpouštědle používaném pro tuto reakci a pohybuje se mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Reakční doba závisí na teplotě a pohybuje se od několika minut až do několika hodin.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R₃ znamená hydroxyskupinu, je možno získat tak, že se o sobě známým způsobem hydrogenuje sloučenina, ve které R₃ a R₄ znamenají společně oxoskupinu, působením obvyklých hydrogenačních činidel, jako hydrodiu sodnoboritého.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou bazické a tvoří tudíž adiční soli s anorganickými

Y a Z znamenají reaktivní skupiny, které reagují s aminem za vzniku vazby uhlík-dusík, jako například chlor, brom, jod, aktivovanou esterovou skupinu, hydroxyskupinu, ester sírové kyseliny nebo ester sulfonové kyseliny, působí sloučeninou obecného vzorce III

mi nebo organickými kyselinami. Jako příklady netoxických, fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami lze uvést soli, které se získávají reakcí s halogenovodíkovou kyselinou, výhodně s chlorovodíkovou kyselinou nebo s bromovodíkovou kyselinou, s dusičnou kyselinou, sírovou kyselinou, o-fosforečnou kyselinou, citrónovou kyselinou, maleinovou kyselinou, fumarovou kyselinou, propionovou kyselinou, máselnou kyselinou, octovou kyselinou, jantarovou kyselinou, methansulfonovou kyselinou, benzensulfonovou kyselinou, p-toluensulfonovou kyselinou apod.

Výchozí sloučeniny pro postup podle vynálezu jsou známými sloučeninami nebo se mohou vyrábět o sobě známými metodami.

Tak například se sloučeniny obecného vzorce III popisují v britském patentovém spisu č. 480 358 a v J. Am. Chem. Soc., **66**, 263 (1944).

Postupem podle vynálezu se mohou vyrobit například dále uvedené sloučeniny obecného vzorce I, jakož i jejich adiční soli s kyselinami:

1,3-bis-[4-(hydroxybenzyl)-1-piperazinyl]-propanetetrahydrochlorid,

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propanetetrahydrochlorid,

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropan,

1,4-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-butanhemihydrát,

- 1,3-bis-[4-(4-benzyl-1-piperazinyl)]propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-bis-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1-oxopropan-trihydrochlorid,
- 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1-methylpropan-tetrahydrochlorid-hemihydrát,
- 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]propandihydrochlorid-dihydrát,
- 1,3-bis-(4-fenacyl-1-piperazinyl)propan-tetrahydrochlorid-monohydrát,
- 1,3-bis-[4-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-bis-(4-fenethyl-1-piperazinyl)propan-dihydrochlorid-dihydrát,
- 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1,3-dioxopropan-dihydrochlorid-monohydrát,
- 1,3-bis-[4-(4-chlorfenethyl)-1-piperazinyl]-propan,
- 1,3-bis[4-(1-fenylethyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)]propan-tetrahydrochlorid-dihydrát,
- 1,3-bis-[4-(4-methoxybenzyl)-1-piperazinyl]propan,
- 1,3-bis[4-(3,4-dichlorbenzyl-1-piperazinyl)]propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-bis-[4-(2-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-bis-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-bis-[4-(3-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propandihydrochlorid-dihydrát,
- 1,3-bis-[4-(3/4-chlorfenyl/propyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid-monohydrát,
- 1,3-bis-[4-(4-butoxybenzyl)-1-piperazinyl]-propan,
- 1,3-bis-[4-(4-acetoxybenzyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid,

- 1,3-bis-[4-(4-brombenzyl)-1-piperazinyl]-propan,
- 1,3-bis-[4-(4-chlor-3-trifluormethylbenzyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-bis-[4/4-(4-chlorbenzyl)-2,3,5,6-tetramethyl-1-piperazinyl]propan,
- 1,3-bis-[4/4-(4-chlorfenylbutyl)-1-piperazinyl]propan,
- 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-homopiperazinyl]propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-bis-[4-(3/4-chlorfenyl/propyl)-1-homopiperazinyl]propan-tetrahydrochlorid,
- 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-homopiperazinyl]-1,3-dioxopropan.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění vynálezu, aniž by však jeho rozsah nějakým způsobem omezovaly.

Příklad 1

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Směs 10,5 g 1-(4-chlorbenzyl)piperazinu, 9,5 g 1-brom-3-chlorpropanu a 100 ml ethanolu se zahřívá 17 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odstraní odpařením na rotační odparce a zbylý olej se smísí s 200 ml 1M roztoku dibázeického fosforečnanu draselného. Pevný terciární fosforečnan sodný se přidává tak dlouho, až se dosáhne hodnoty pH větší než 9. Tato směs se pětkrát extrahuje 50 ml etheru, ether se odpaří, zbytek se okyslí 100 ml 2M roztoku kyseliny fosforečné a zfiltruje se. Vodný filtrát se zalkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného, znovu se extrahuje 250 ml etheru a vysuší se síranem hořečnatým. Po zavedení plynného chlorovodíku a po překrystalování ze směsi ethanolu a vody se získá 5,8 g (39 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 261 až 274 °C (rozklad).

Příklad 2

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropan

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se získá 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropan ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 85 až 86,5 °C.

Příklad 3

1,4-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperaziny]-
butan-hemihydrát

Směs 2,2 g 1,4-dibrombutanu, 4,2 g 1-(4-chlorbenzyl)piperazinu, 2,8 g bezvodého uhličitanu draselného a 20 ml ethanolu se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku a zbylý olej se zahřívá 16 hodin na teplotu 160 °C. Potom se olej rozpustí v 50 ml horké vody a roztok se třikrát extrahuje vždy 80 ml etheru. Etherický extrakt se zahustí a zbylý olej se chromatografuje na sloupci silikagelu (za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 45:5:1 jako elučního činidla). Získaná hnědě zbarvená pevná hmota se rozpustí v acetonu a přidáním vody do tohoto roztoku se vyloučí sloučenina uvedená v názvu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 101 až 103 °C.

Příklad 4

1,3-bis-(4-benzyl-1-piperaziny)propan-tetrahydrochlorid

Směs 7,0 g 1-benzylpiperazinu, 3,2 g 1-brom-3-chlorpropanu, 4,0 g triethylaminu a 100 ml ethanolu se zahřívá 2 1/2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs vylije do 1 litru etheru a vyloučená sůl s triethylaminem se odfiltruje. Filtrát se odpaří a zbylý žlutý olej se rozpustí ve 100 ml heptanu a roztok se zfiltruje. Rozpouštědlo se odstraní odpařením na rotační odparce a zbytek po odpaření se znovu rozpustí ve 150 ml etheru. Přidáním bezvodé chlorovodíkové kyseliny se získá 8,8 g (83 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů a teplotě tání 250 až 265 °C.

Příklad 5

1,3-bis-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny]-
propan-tetrahydrochlorid

a) Roztok 29 g p-fluorbenzylchloridu v 50 g ethanolu se přikape k míchanému roztoku 34,4 g piperazinu ve 150 g ethanolu. Pomocí studené vodné lázně se reakční teplota udržuje na 20 °C. Reakční směs se míchá další 1 1/2 hodiny a potom se vylije do 2 litrů etheru. Vyloučený piperazin-hydrochlorid se odfiltruje a filtrát se odpaří až do vzniku olejovitého zbytku, který se chromatografuje na silikagelu (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného 45:5:1). Po zpracování příslušných frakcí se získá 21,7 g (56 % teorie) 1-(4-fluorbenzyl)piperazinu ve formě bezbarvé kapaliny.

b) Směs 5,8 g 1-(4-fluorbenzyl)piperazi-

nu, 3,2 g 1-brom-3-chlorpropanu, 4,0 g triethylaminu a 50 ml ethanolu se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem a potom se vylije do 1 litru etheru. Sraženina se odfiltruje a filtrát se zahustí na olej. Takto získaný olej se rozpustí ve 100 ml etheru a přidáním bezvodé chlorovodíkové kyseliny v nadbytku se vyloučí tetrahydrochlorid, který se po překrystalování ze směsi ethanolu a vody získá ve výtěžku 3,3 g (29 % teorie) ve formě bílých krystalů o teplotě tání 228 až 237 °C (rozklad).

Příklad 6

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperaziny]-1-
oxopropan-trihydrochlorid

Směs 2,0 g 1-(4-chlorbenzyl)piperazinu, 1,0 g triethylaminu, 20 g xylénu a 0,8 g 3-brompropionylchloridu se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se reakční směs zfiltruje a k filtrátu se v nadbytku přidá etherický chlorovodík až do kyselé reakce na lakmusový papírek. Získaná sraženina se odfiltruje a překrystaluje se ze směsi ethanolu a vody. Získá se 1,2 g (45 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 222 až 250 °C (rozklad).

Příklad 7

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperaziny]-1-
methylpropan-tetrahydrochlorid-hemihydrát

Směs 7,3 g 1-(4-chlorbenzyl)piperazinu, 2,8 g 1,3-dibrombutanu, 11,0 g triethylaminu a 50 ml ethanolu se zahřívá 48 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odstraní na rotační odparce, zbytek se smísí se 100 ml toluenu a zahřívá se 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs vylije na 1 litr etheru a směs se zfiltruje. Filtrát se zahustí za vzniku oleje a tento olej se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu, hydroxidu amonného v poměru 45:5:1 jako rozpouštědlového systému. Získaný olej se rozpustí ve 100 ml etheru a v nadbytku se k ní přidá bezvodá chlorovodíková kyselina. Sraženina se rozpustí ve vodě a přidávkem acetonu se znovu vysráží. Získá se 1,2 g (11 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 228 až 232 °C.

Příklad 8

Monohydrát 1,3-bis-(4-fenacyl-1-piperazi-
nyl)propan-tetrahydrochloridu

Směs 6,1 g 1-fenacylpiperazinu, 2,4 g 1-brom-3-chlorpropanu, 3,1 g triethylaminu a 50 ml ethanolu se zahřívá 3 hodiny k va-

ru pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, ke zbytku se přidá 250 ml vody a směs se třikrát extrahuje 150 ml etheru. Po odpaření etheru se zbylý olej chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 45:5:1 jako elučního činidla. Frakce s vysokou čistotou se spojí, rozpouštědlo se odpaří, zbylý olej se rozpustí ve 150 ml etheru a v nadbytku se přidá bezvodá chlorovodíková kyselina. Vyloučený produkt se po rozpuštění ve vodě po vysrážení acetonem izoluje. Získá se 1,3 g (14 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 194 až 204 °C ve formě bílých krystalů.

Příklad 9

1,3-bis-[4-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid

Roztok 2,5 g 1,3-bis-(4-fenacyl-1-piperazinyl)propanu v 50 ml ethanolu se smísí s 2,5 g hydridu sodnoboritého a směs se míchá 4 hodiny. Nadbytečný hydrid sodnoboritý se rozloží přidáním 25 ml acetonu a rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce. Ke zbytku se přidá 50 ml vody a směs se třikrát extrahuje vždy 150 ml etheru. Po odpaření etheru se zbylý produkt chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 45:5:1 jako elučního činidla. Získaný olej se rozpustí ve 100 ml etheru a přidáním nadbytku bezvodé chlorovodíkové kyseliny se vyloučí sloučenina uvedená v názvu ve výtěžku 0,75 g (22 % teorie) o teplotě tání 233 až 240 °C ve formě bílých krystalů.

Příklad 10

Dihydrát 1,3-bis-(4-fenethyl-1-piperazinyl)-propan-dihydrochloridu

Směs 5,7 g 1-fenethylpiperazinu, 2,4 g 1-brom-3-chlorpropanu, 4,1 g triethylaminu a 30 ml ethanolu se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá 50 ml vody, směs se zahustí na rotační odparce asi na 40 ml a tato směs se třikrát extrahuje vždy 150 ml etheru. Spojené extrakty se odpaří, zbylý hnědý olej se rozpustí ve 150 ml etheru a potom se přidáním bezvodé chlorovodíkové kyseliny v nadbytku vyloučí hydrochlorid. Hydrochlorid se rozpustí ve vodě a přidáním acetonu se získá 3,1 g (37 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 210 až 225 °C ve formě bílých krystalů.

Příklad 11

Monohydrát 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1,3-dioxopropan-dihydrochloridu

Směs 4,2 g 1-(4-chlorbenzyl)piperazinu, 1,4 g dichloridu malónové kyseliny, 10 g methylenchloridu a 2,0 g triethylaminu se míchá po dobu 60 hodin. Reakční směs se zalkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného, organická vrstva se oddělí a vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 50 ml etheru a potom třikrát vždy 50 ml methylenchloridu. Organická fáze se spojí a smísí se 100 ml 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Vodná fáze se oddělí a zalkalizuje se 2N roztokem hydroxidu sodného. Zbylý olej se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 200:5:1 jako elučního činidla. Vhodné frakce se spojí, rozpouštědlo se odpaří, zbylý olej se rozpustí ve 100 ml etheru a produkt se vyloučí přidáním bezvodé chlorovodíkové kyseliny v nadbytku. Sraženina se překrystaluje z ethanolu. Získá se 1,3 g (22 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 199 až 206 °C ve formě slabě nažloutlých krystalů.

Příklad 12

1,3-bis-[4-(4-chlorfenethyl)-1-piperazinyl]-propan

Směs 6,7 g 1-(4-chlorfenethyl)piperazinu, 2,4 g 1-brom-3-chlorpropanu, 3,1 g triethylaminu a 20 ml ethanolu se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zředí 50 ml vody a tato směs se zahustí na rotační odparce na objem asi 50 ml. Zbylá směs se třikrát extrahuje vždy 150 ml etheru a extrakt se zahustí. Zbylá bezbarvá pevná hmota se překrystaluje z heptanu. Získá se 3,3 g (45 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 87 až 88 °C ve formě bílých krystalů.

Příklad 13

1,3-bis-[4-(1-fenylethyl)-1-piperazinyl]-propan-tetrahydrochlorid

Směs 7,6 g 1-(1-fenylethyl)piperazinu, 3,2 g 1-brom-3-chlorpropanu a 50 ml ethanolu se zahřívá po dobu 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, přidá se 50 ml vody a směs se třikrát extrahuje vždy 150 mililitry etheru. Ether se odpaří a zbylý olej se chromatografuje na silikagelu za

použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 45:5:1 jako elučního činidla. Takto získaný žlutý olej se rozpustí ve 150 ml etheru a k roztoku se přidá v nadbytku bezvodý chlorovodík. Vyloučí se 6,1 g (51 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu. Po překrystalování ze směsi ethanolu a vody se získá žádaný produkt ve formě bílých krystalů o teplotě tání 236 až 246 °C (rozklad).

Příklad 14

Dihydrát 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-2,5-dimethyl-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochloridu

a) Roztok 16 g p-chlorbenzylchloridu v 75 ml ethanolu se přikape k roztoku 25 g 2,5-dimethylpiperazinu v 75 ml ethanolu, směs se míchá přes noc a potom se zfiltruje. Rozpouštědlo se odstraní vakuovou destilací, zbytek se třikrát extrahuje 350 ml etheru, rozpouštědlo se odpaří a zbylý olej se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 45:5:1 jako elučního činidla. Takto se získá 9,1 g (38 % teorie) 1-(4-chlorbenzyl)-2,5-dimethylpiperazinu ve formě bezbarvé kapaliny, která se bez dalšího čištění používá pro následující reakci.

b) Směs 6,0 g 1-(4-chlorbenzyl)-2,5-dimethylpiperazinu, 2,0 g 1-brom-3-chlorpropanu, 3,2 g triethylaminu a 50 ml ethanolu se zahřívá 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá 50 ml vody a směs se třikrát extrahuje vždy 150 ml etheru. Rozpouštědlo se odpaří a zbylý olej se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 45:5:1 jako elučního činidla. Získaný produkt se rozpustí ve 150 mililitrech etheru a vysráží se přidáním bezvodé chlorovodíkové kyseliny v nadbytku. Sraženina se rozpustí ve vodě a přidáním acetonu se získá 0,7 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 204 až 214 °C.

Příklad 15

1,3-bis-[4-(4-methoxybenzyl)-1-piperazinyl]propan

Směs 4,1 g 1-(p-methoxybenzyl)piperazinu, 1,6 g 1-brom-3-chlorpropanu, 25 ml ethanolu a 2,5 ml triethylaminu se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se smísí s 25 ml vody a provede se extrakce etherem. Po odpaření rozpouštědla se získá žlutý olej, který stáním ztuhne. Po dvojnásobném překrystalování z heptanu se získá 2,3 g (51 % teorie) sloučeniny uvedené v

názvu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 86 až 87 °C.

Příklad 16

1,3-bis-[4-(3,4-dichlorbenzyl-1-piperazinyl)]propan-tetrahydrochlorid

Směs 5,2 g 1-(3,4-dichlorbenzyl)piperazinu, 2,2 g 1-brom-3-chlorpropanu, 3,0 g triethylaminu a 20 g ethanolu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po jedné hodině se přidá dalších 0,06 g 1-brom-3-chlorpropanu a po jedné hodině znovu 0,06 g. Směs se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem a potom se rozpouštědlo odstraní odpařením ve vakuu. Získá se pryzovitá pevná hmota, která se smísí se 150 mililitry etheru a potom se zfiltruje. Filtrát se vysuší síranem hořečnatým a potom se k němu přidává tak dlouho ether nasycený chlorovodíkem, až směs reaguje kyselé na lakmus. Získaná sraženina se rozpustí v malém množství vody a přikape se koncentrovaný roztok chlorovodíkové kyseliny až do vzniku sraženiny. V přidávání chlorovodíkové kyseliny se pokračuje tak dlouho, až již nevzniká žádná další sraženina. Po filtraci a vysušení ve vakuu se získá 4,5 g (44 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých jehlic o teplotě tání 245 až 251 °C (rozklad).

Příklad 17

1,3-bis-[4-(3-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid

Směs 8,4 g 1-(2-chlorbenzyl)piperazinu, 3,2 g 1-brom-3-chlorpropanu, 4,0 g triethylaminu a 30 g ethanolu se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odstraní odpařením ve vakuu, ke zbytku se přidá 150 ml etheru a směs se zfiltruje. Filtrát se vysuší síranem hořečnatým a potom se k němu přidává tak dlouho ether nasycený chlorovodíkem (pomalu), až k dosažení kyselé reakce na lakmus. Získaná sraženina se odfiltruje, vysuší se a zváží. Získá se 6,1 g (50 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu, která se po překrystalování ze směsi ethanolu a vody získá ve formě bílých krystalů o teplotě tání 251 až 255 °C.

Příklad 18

1,3-bis-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid

Směs 5,7 g 1-(4-methylbenzyl)piperazinu, 2,4 g 1-brom-3-chlorpropanu, 25 ml ethanolu a 3,0 g triethylaminu se zahřívá po dobu 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odstraní odpařením ve vakuu a zbytek se smísí s přísadkou 40 ml

vody. Vodná směs se třikrát extrahuje vždy 150 ml etheru. Po odpaření etheru se získá slabě nažloutlý olej, který stáním ztuhne. Tento produkt se rozpustí v 50 ml etheru a přidá se k němu ether nasycený chlorovodíkem až do kyselé reakce na lakmus. Získaná sraženina se rozpustí ve 20 ml vody a přidáním acetonu se získá sloučenina uvedená v názvu ve výtěžku 5,8 g (68 % teorie) ve formě bílých krystalů o teplotě tání 243 až 252 °C (rozklad).

Příklad 19

Monohydrát 1,3-bis-[4(3-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]propan-dihydrochloridu

Směs 6,3 g 1-(3-chlorbenzyl)piperazinu, 2,4 g 1-brom-3-chlorpropanu, 50 ml ethanolu a 3,0 g triethylaminu se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá 70 ml vody, směs se zahustí za sníženého tlaku na objem asi 70 ml a takto získaná vodná směs se třikrát extrahuje vždy 150 ml etheru. Po zahuštění extraktu ve vakuu se získá červenožlutý olej, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 45:5:1 jako elučního činidla. Takto získaný olej se rozpustí v 50 ml ethanolu a přidá se k němu ether nasycený chlorovodíkem až do kyselé reakce na lakmus. Sraženina se odfiltruje, vysuší se a překrystaluje se z vody. Získá se 5,6 g (68 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 243 až 257 °C (rozklad).

Příklad 20

Monohydrát 1,3-bis-[4(3/4-chlorfenyl)propyl]-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochloridu

a) Směs 40,6 g 3-(4-chlorfenyl)propylchloridu, 130,0 g bezvodého piperazinu a 550 ml ethanolu se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 45:5:1 jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí a zahustí se na olejovitý zbytek. K tomuto zbytku se přidá 1400 ml 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny a potom se směs zfiltruje. Filtrát se upraví koncentrovaným vodným hydroxidem sodným na pH 10 a potom se extrahuje čtyřikrát vždy 200 ml etheru. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se na olej, který stáním ztuhne. Takto získaný 1-[3-(4-chlorfenyl)propyl]piperazin o teplotě tání 54 až 62 °C se bez dalšího čištění používá pro následující reakční stupeň.

b) Směs 7,2 g 1-[3-(4-chlorfenyl)propyl]-piperazinu, 2,4 g 1-brom-3-chlorpropanu,

3,5 g triethylaminu a 30 ml ethanolu se zahřívá po dobu 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, ke zbytku se přimísí 40 ml vody a směs se třikrát extrahuje vždy 150 ml etheru. Extrakt se zahustí na žlutý olej, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 45:5:1 jako elučního činidla. Získá se 4,6 gramu (59 % teorie) 1,3-bis-[4-(3/4-chlorfenyl)propyl]-1-piperazinyl]propanu ve formě bezbarvého oleje. 3,0 g tohoto oleje se rozpustí ve 100 ml etheru a přidá se ether nasycený chlorovodíkem až do kyselé reakce na lakmus. Získaná sraženina se rozpustí ve 25 ml vody a přidává se tak dlouho aceton, až je srážení produktu ukončeno. Získá se 2,7 g (41 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 245 až 246 stupňů Celsia (rozklad) ve formě bílých krystalů.

Analogickým způsobem jako shora se vyrobí i sloučenina uvedená v příkladu 21.

Příklad 21

1,3-bis-[4-(4-chlor-3-trifluormethylbenzyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 265 až 268 °C (nad 250 °C rozklad).

Příklad 22

1,3-bis-[4-(4-brombenzyl)-1-piperazinyl]propan-tetrahydrochlorid

Směs 3,8 g 1-[4-brombenzyl]piperazinu, 7 g ethanolu, 1,2 g 1-brom-3-chlorpropanu a 1,6 g triethylaminu se zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku na rotační odparce, ke zbytku se přimísí 50 ml vody a směs se zalkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného na pH 10. Tato směs se dvakrát extrahuje etherem (75 + 25 ml), spojené extrakty se dvakrát promyjí vždy 25 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zfiltrují se. K tomuto roztoku se přidá ether nasycený chlorovodíkem až do kyselé reakce a vyloučená sraženina se odfiltruje a přidá se k ní 100 ml ethanolu. Směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a přikape se k ní voda, až do rozpouštění. Ochlazením vykristaluje reakční produkt, který se odfiltruje. Získá se 4,2 g (82 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 237 až 243 °C ve formě bílých krystalů.

Příklad 23

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-homopiperazinyl]propan-tetrahydrochlorid

Směs 4,5 g 1-[4-chlorbenzyl]homopiperazinu, 1,6 g 1-brom-3-chlorpropanu a 20 g ethanolu se zahřívá po dobu 18 hodin k varu. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbylá směs se třikrát extrahuje vždy 75 ml etheru. Po odpaření etheru zbude olej, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu s obsahem 0,5 % koncentrovaného hydroxidu amonného a 2,5 % methanolu jako elučního činidla. Frakce obsahující reakční produkt se spojí, rozpouštědlo se odpaří, zbylý olej se rozpustí v etheru a roztok se zfiltruje. Zbylý etherický roztok se smísí s přídavkem etherického chlorovodíku až do kysele reakce na lakmus. Vzniklá sraženina se vysuší. Získá se 1,4 g (22 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů, které po překrystalování z vodného ethanolu tají při 218 až 224 °C (za rozkladu).

Příklad 24

1,3-bis-[4-(4-chlorfenyl)butyl]-1-piperaziny]propan-tetrahydrochlorid

a) Směs 26,4 g 4-(4-chlorfenyl)butylchloridu, 86,1 g bezvodého piperazinu a 250 ml ethanolu se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se dvakrát chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 45:5:1. První frakce obsahuje hlavně nadbytečný piperazin, druhá frakce obsahuje 15,2 g 1-[4-(4-chlorfenyl)butyl]-piperazinu ve formě bezbarvého oleje, který dalším stáním ztuhne (teplota tání 139 až 145 °C). Surový produkt se bez dalšího čištění používá pro příští reakční stupeň.

b) Směs 1,5 g 1-[4-(4-chlorfenyl)butyl]-piperazinu, 0,5 g 1-brom-3-chlorpropanu, 0,7 g triethylaminu a 10 g ethanolu se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Po přidání 3,5 ml 2N roztoku hydroxidu sodného se rozpouštědlo odstraní odpařením ve vakuu. Zbytek se extrahuje methylenchloridem a extrakt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 90:10:1. Frakce obsahující žádaný produkt se zahustí na olej, který se rozpustí v etheru. Po přídavku etheru nasyceného chlorovodíkem se získá sraženina 0,7 g (31 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pevné látky, která se může překrystalováním ze směsi ethanolu a vody přeměnit na bílé krystaly o teplotě tání 213 až 217 °C (rozklad).

Příklad 25

1,3-bis-[4-(4-acetoxybenzyl)-1-piperaziny]propan

Směs 2,0 g 1,3-bis-[4-(4-hydroxybenzyl)-1-piperaziny]propanu, 1,0 g pyridinu a 50 gramů acethydridu se míchá přes noc při teplotě místnosti. Získaná směs se zahustí za sníženého tlaku na jantarově zbarvený olej, který se smísí s přídavkem 100 mililitrů fosfátového pufru (pH 8) a třikrát se extrahuje vždy 100 ml etheru. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se na bílou pevnou hmotu. Po překrystalování z heptanu se získá 1,9 g (78 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 102 až 105 °C.

Příklad 26

1,3-bis-[4-(4-butoxybenzyl)-1-piperaziny]propan-tetrahydrochlorid

Analogickým postupem jako je popsán v předchozích příkladech se získá sloučenina uvedená v názvu, která se po překrystalování ze směsi ethanolu a vody přemění na bílé krystaly o teplotě tání 207 až 218 °C.

Příklad 27

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl-2,3,5,6-tetramethyl)-1-piperaziny]propan-tetrahydrochlorid

Směs 3 g 1-(4-chlorbenzyl)-2,3,5,6-tetramethylpiperazinu, 1 g 1-brom-3-chlorpropanu a 1 g triethylaminu se zahřívá 24 hodin ve 20 ml ethanolu k varu pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odstraní odpařením za sníženého tlaku, zbylý olej se rozpustí ve vodě a provede se extrakce etherem. Etherický extrakt se promyje vodou a vysuší se síranem hořečnatým. Sloučenina uvedená v názvu se získá z etherického roztoku vysrážením nadbytkem etherického chlorovodíku a překrystalováním z ethanolu ve formě bílých krystalů.

Příklad 28

1,3-bis-[4-(3/4-chlorfenyl)propyl]-1-homopiperaziny]propan-tetrahydrochlorid

Směs 3,8 g 1-[3-(4-chlorfenyl)propyl]homopiperazinu, 1,2 g 1-brom-3-chlorpropanu, 1,8 g triethylaminu v 10 ml ethanolu se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se smísí s vodou a provede se extrakce etherem. Ether se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 35:5:1 jako elučního činidla. Získaný olej se rozpustí v etheru a přidáním nadbytku etherického chlorovodíku se vyloučí sloučenina uvedená v názvu. Po překrystalování z ethanolu se získá 1,3-bis-[4-(3/4-chlorfenyl)propyl]-

-1-homopiperaziny]propan-tetrahydrochlorid v krystalické formě.

Příklad 29

1,3-bis [4-(4 chlorbenzyl)-1-homopiperaziny]-1,3-dioxopropan dihydrochlorid

K roztoku 2,2 g 1-(4-chlorbenzyl)homopiperazinu a 1 g triethylaminu v 10 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti najednou přidá 0,7 g dichloridu malónové kyseliny a reakční směs se zahřívá 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozetře s vodou, surový produkt se extrahuje methylenchloridem a čistí se chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxylaminu v poměru 200:5:1 jako elučního činidla. Vhodné frakce se izolují, rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí v etheru a k roztoku se v nadbytku přidá etherický chlorovodík. V krystalické formě se získá sloučenina uvedená v názvu.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich netoxické, fyziologicky použitelné adiční soli s kyselinami, mají cenné farmakologické vlastnosti. Tyto sloučeniny mají zejména v důsledku svého silného účinku za inhibici uvolňování mediátoru v četných buněčných systémech protizánětlivé a antialergické vlastnosti u teplokrevných, jako u krys, a jsou tudíž vhodné k potírání alergických onemocnění, jako alergického astma, rhinitidy, konjunktivitidy, senné rýmy, urtikarie, alergií na potraviny apod.

Tabulka

Sloučenina z příkladu číslo	Inhibiční účinek na uvolňování mediátoru IC ₅₀ (μM)*		
	RPMC	GPBL	HBL
1	3	40	2
2	80	20	3
11	10	50	3
12	NT	10	0,7
20	0,5	9	0,7
Theofyllin	> 1 000	200	400
DSCG	—	—	> 1 000

* Koncentrace sloučeniny, která je potřebná ke zbrzdění uvolňování farmakologických mediátorů z odpovídajících buněk o 50 %
NT = netestováno

Při farmaceutickém použití se mohou sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu aplikovat teplokrevným živočichům místně, perorálně, parentálně, rektálně nebo inhalací. Uvedené sloučeniny se přitom používají jako aktivní složky v obvyklých aplikačních formách, například ve formě přípravků, které v podstatě sestávají z inertní farmaceutické nosné látky a účinné dávky účinné látky.

Sloučeniny obecného vzorce I, které se

Uvolňování mediátoru z tukových buněk a basofilních buněk se vyskytuje u mnoha alergických a zánětlivých onemocnění. Účinnost látek, které brzdí necytotoxickou exocytosu takových mediátorů, se může testovat na modelech in vitro, které jsou představovány inhibicí uvolňování mediátoru z izolovaných buněčných systémů, které bylo vyvoláno reakcí s protilátkou antigenu.

V následující tabulce jsou shrnuta data, která byla získána na základě různých testů a která ukazují na biologickou účinnost některých ze sloučenin podle vynálezu.

V tabulce jsou uvedeny následující buněčné systémy:

RPMC:

preparáty peritoneálních tukových buněk z krys;

GPBL:

leukocyty morčat obohacené basofilními buňkami;

HBL:

leukocyty lidí obohacené basofilními buňkami.

Jako klinicky používané srovnávací látky (standard) sloužili:

theofyllin a
dinatrium-cromoglycate (DSCG)

aplikují orálně, se mohou vyskytovat ve formě sirupů, tablet, kapslí, pilulek apod. Výhodné jsou přípravky, které obsahují jednotlivou dávku účinné látky, nebo přípravky, které umožňují pacientovi, aby mohl použít jednotlivou dávku. Tablety, prášky nebo pastilky se mohou připravovat za použití každé pomocné látky, která je vhodná pro přípravu pevných farmaceutických přípravků.

Jako příklady takových pomocných látek lze uvést:

různé druhy škrobů,
laktosu,
glukosu,
sacharosu,
celulosu,
fosforečnan vápenatý a
vápenec.

Tyto přípravky se mohou vyskytovat také ve formě kapslí (například ze želatiny), které obsahují účinnou látku nebo ve formě sirupu, roztoku nebo suspenze.

Vhodné kapalně farmaceutické nosné látky jsou představovány:

ethylalkoholem,
glycerinem,
roztokem chloridu sodného,
vodou,
propylenglykolem nebo
roztokem sorbitolu,
ke kterým se mohou přidávat aromatizující
příspěvky nebo barviva.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu se mohou používat také ve formě čípků pro rektální aplikaci nebo ve formě vodného nebo nevodného injekčního roztoku, ve formě suspenze nebo emulze ve farmaceuticky nezávadné kapalině, jako je například sterilní, pyrogenů prostá voda nebo olej vhodný pro parenterální použití nebo směs kapalin, která obsahuje bakteriostatické prostředky, antioxidační prostředky, konzervační prostředky, tlumivé látky (pufry) nebo roztoky, které se přidávají k používanému roztoku v izotonickém stavu.

Dále se mohou přidávat zahušňovačlá, pomocné suspenzační prostředky nebo další farmaceuticky nezávadné přísady. Aplikace se provádí ve formě jednotlivých dávek, jako jsou ampule nebo použitelné injekční přípravky nebo v nádobách, které obsahují více dávek, jako jsou například láhve, ze kterých se může odebírat množství, nebo v pevné formě nebo ve formě koncentrátů, který se může používat pro přípravu injekčního roztoku.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu se mohou používat také ve formě aerosolů nebo roztoků vhodných k inhalaci, které se mohou rozstříkovat v rozprašovači, nebo ve formě mikrokrystallického prášku k vdechování, a to buď samotné, nebo v kombinaci s inertní nosnou látkou, například s laktosou. Pro tento účel jsou vhodné částice účinných sloučenin s průměrem menším než 20 μm , výhodně s průměrem menším než 10 μm . Popřípadě se mohou přitom přidávat malá množství jiných antialergik, antiastmatik a bronchodilatátorů, jako jsou například sympatikomimetika, jako:

isoprenalin,

isoetarin,
metaproterenol,
salbutamol,
fenylefrin,
fenoteril a
efedrin,

dále deriváty xanthinu, jako:

teofylin a
aminofylin

nebo kortikosteroidy, jako:

prednisolon a
adrenergika, jako ACTH.

Pro místní aplikaci na kůži, do nosu nebo do očí se mohou sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu vyskytovat také ve formě masti, krému, lotionu, gelu, aerosolu nebo roztoku. Topické roztoky pro aplikaci do nosu a do očí mohou navíc kromě sloučenin podle vynálezu obsahovat vhodné pufry, bakteriostatická, antioxidační prostředky a prostředky snižující viskozitu, ve vodném prostředí.

Jako příklady prostředků, které zvyšují viskozitu, je možno uvést:

polyvinylalkohol,
deriváty celulózy,
polyvinylpyrrolidon,
polysorbitanestery nebo
glycerin.

Jako příklady vhodných bakteriostatických je možno uvést:

benzalkoniumchloridy,
thimerosal,
chlorbutanol nebo
fenylethylalkohol.

Přípravky aplikované místně do očí mohou být ve formě mastí ve vhodné inertní bázi, která sestává z minerálního oleje, petrolata, polyethylenglykolů nebo derivátů lanolinu, společně s bakteriostaticky.

Ve shora uvedených přípravcích obsahuje vhodná dávka od 0,005 do 500 mg účinné látky. Účinná dávka sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu závisí na zvláště použité sloučenině, na stavu pacienta a na četnosti a druhu aplikace. Obecně činí mezi 0,0001 mg/kg až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Obvykle se k farmaceutickým přípravkům připojují napsané nebo natištěné údaje pro příslušnou medicínskou aplikaci, v tomto případě jako antialergika k profylaxi a k léčení například astma, senné rýmy, rhinitidy nebo alergického ekzému.

Za účelem výroby farmaceutických přípravků se sloučeniny obecného vzorce I míší obvyklým způsobem s vhodnými farma-

ceutickými nosnými látkami a aromatickými látkami, jakož i barvivy, a lisují se například do tablet, plní se do kapslí nebo se za přídavku odpovídajících adjuvancií suspendují nebo rozpouštějí ve vodě nebo v oleji, například v kukuřičném oleji.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu se mohou aplikovat orálně nebo parenterálně v kapalně nebo pevně formě. Pro injekční roztoky se výhodně používá voda, která obsahuje takové stabilizátory, pomocná rozpouštědla nebo/a pufr, které se obvykle používají pro injekční roztoky.

Jako přídavné látky tohoto typu lze jmenovat například:

tartrátový pufr,
citrátový pufr a acetátový pufr,
ethanol,
propylenglykol,
poethylenglykol,

komplexotvorná činidla, jako je například ethylendiamintetraoctová kyselina, antioxi-
dační prostředky, například hydrogensířičitan sodný, metahydrogensířičitan sodný nebo askorbovou kyselinu, vysokomolekulární polymery, jako například kapalně polyethylenoxidy, k regulaci viskozity a deriváty polyethylenu anhydridů sorbitolu.

Přidávat se mohou popřípadě konzervační látky, jako například benzoová kyselina, methylparaben nebo propylparaben, benzalkoniumchlorid nebo kvartérní amoniové sloučeniny.

Pevnými nosnými látkami, které se vhodně používají, jsou například škroby, laktosa, mannitol, methylcelulóza, mikrokry-
stallická celulóza, mastek, kyselina křemičitá, sekundární fosforečnan vápenatý a vysokomolekulární polymery, jako například polyethylenglykol.

Přípravky určené pro perorální aplikaci mohou obsahovat popřípadě vonné látky nebo/a sladidla.

Pro místní použití se mohou sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu používat také ve formě roztoků, pudrů nebo masť. V těchto případech se uvedené sloučeniny mísí například s fyziologicky snášitelnými ředidly nebo s obvyklými masťovými základy.

Následující příklady popisují některé přípravky pro farmaceutické použití, které obsahují jako účinnou složku sloučeninu vyráběnou podle vynálezu. Pokud není uvedeno jinak, jedná se u dílů o díly hmotnostní.

Příklad 30

Tablety

Tableta obsahuje následující složky:

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)- -1-piperazinyl]propan- -tetrahydrochlorid	0,010 dílu
stearová kyselina	0,010 dílu
glukóza	1,890 dílu
	1,910 dílu

Výroba

Jednotlivé složky se smísí obvyklým způsobem a ze získané směsi se lisováním připraví tablety o hmotnosti 1,91 g. Každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad 31

Mast

Mast obsahuje následující složky:

1,3-bis-[4-(4-chlorben- zyl)-1-piperazinyl]-2-hyd- roxypropan	2,000 díly
dýmová kyselina	
chlorovodíková	0,011 dílu
dvojsířičitan sodný	0,050 dílu
směs cetylalkoholu a stearylalkoholu (1:1)	20,000 dílů
bílá vazelína	5,000 dílů
syntetický bergamotový olej	0,075 dílu
destilovaná voda	do 100,000 dílů

Výroba:

Jednotlivé složky se smísí obvyklým způsobem na mast. 100 g masti obsahuje 2,0 g účinné látky.

Příklad 32

Aerosol určený pro inhalaci:

Aerosol sestává z následujících složek:

1,3-bis-[4-(4-chlorben- zyl)-1-piperazinyl]-1,3- -dioxopropan-dihydro- chlorid-monohydrát	1,00 dílů
sójový lecitin	0,20 dílu
hnačí směs (freon 11, 12 a 14)	do 100,00 dílů

Výroba:

Jednotlivé složky se smísí obvyklým způsobem a naplní se do aerosolové nádoby, která je opatřena dávkovacím ventilem, přičemž dávkovací ventil při jednom zmáčknutí ventilu odevzdá 0,5 až 2,0 mg účinné látky.

Příklad 33

Injekční roztok:

Injekční roztok sestává z následujících složek:

1,3-bis-[4-(4-chlorfene- thyl)-1-piperazinyl]pro- pan-dihydrochlorid	5,0 dílu
dvojsířičitan sodný	1,0 dílu
sodná sůl ethylendiamin- tetraoctové kyseliny	0,5 dílu
chlorid sodný	8,5 dílu
dvakrát destilovaná voda do	1000,0 dílu

Výroba:

Jednotlivé složky se rozpustí v dostatečném množství dvakrát destilované vody, tento roztok se potom zředí dalším množstvím dvakrát destilované vody až k dosažení uvedené koncentrace, získaný roztok se filtrací zbaví suspendovaných částic a filtrát se plní za aseptických podmínek do ampulí o obsahu 1 ml, které se potom sterilují a uzavřou se. Každá ampule obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad 34

Roztok pro topické použití
(oční nebo nosní kapky):

Roztok sestává z následujících složek:

1,3-bis-[4-(4-chlor- benzyl)-1-piperazinyl]- 2-hydroxypropan-tetra- hydrochlorid	0,020 dílu
sekundární fosforečnan sodný	0,758 dílu
primární fosforečnan sodný	0,184 dílu
chlorid sodný	0,365 dílu
polyvinylalkohol	3,500 dílu
benzalkoniumchlorid	0,010 dílu
destilovaná voda	do 100,000 dílu

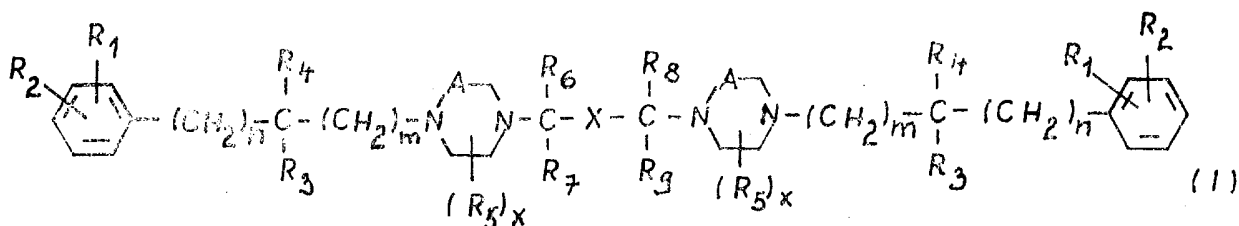
Výroba:

Jednotlivé složky se rozpustí obvyklým způsobem. Roztok se zfiltruje, přičemž roztok pro oční kapky vyžaduje sterilní filtraci. Každý ml roztoku obsahuje 0,2 mg účinné látky.

Účinné látky uvedené v příkladech 30 až 34 se mohou nahradit každou jinou účinnou látkou spadající pod obecný vzorec I nebo její netoxickou farmaceuticky použitelnou adiční solí s kyselinou. Rovněž tak je možné změnit podíl účinné látky v rámci shora uvedených dávek a množství a druh inertních farmaceuticky použitelných nosných látek je možno obměnit podle speciálních požadavků.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových bis-(piperazinyl- popřípadě homopiperazinyl)alkanů obecného vzorce I



ve kterém

R1 a R2, které jsou stejné nebo navzájem rozdílné, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu, fluoru, trifluor-methylovou skupinu nebo acetoxykupinu,

R3 znamená atom vodíku nebo hydroxykupinu,

R4 znamená atom vodíku nebo společně s

R3 znamená oxoskupinu s tím, že m má jiný význam než nulu,

n a m znamenají číslo 0, 1 nebo 2, přičemž jejich součet není vyšší než 3,

A znamená methylenovou skupinu nebo ethylenovou skupinu,

R5 znamená atom vodíku nebo znamená methylovou skupinu na atomech uhlíku pi-

perazinového kruhu, tj. když A znamená skupinu $-\text{CH}_2-$,

x znamená číslo 1 až 4,

R₆, R₇, R₈ a R₉ jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu,

nebo

R₆ a R₇ nebo/a R₈ a R₉ znamenají společně oxoskupinu, a

X znamená alkýlenový řetězec s 1 až 2 atomy uhlíku, který je popřípadě substitován hydroxyskupinou, a jejich fyziologicky použitelných adičních

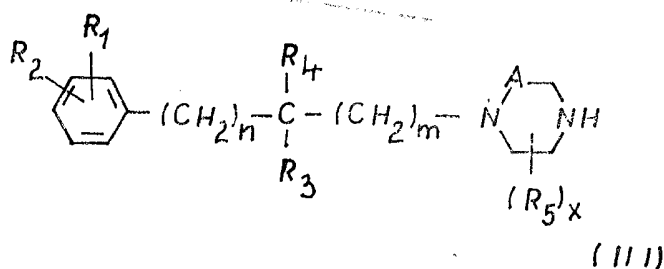
solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



v němž

R₆, R₇, R₈, R₉ a X mají shora uvedené významy, a

Y a Z znamenají reaktivní skupiny, působí sloučeninou obecného vzorce III



v němž

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, x, n, m a A mají shora uvedený význam, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I převede na fyziologicky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]propanu a jeho fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropanu a jeho fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III, za vzniku 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1,3-dioxopropanu a jeho fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku 1,3-bis-[4-(4-chlorfenethyl)-1-piperazinyl]propanu a jeho fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III, za vzniku 1,3-bis-[4-(3/4-chlorfenyl-propyl)-1-piperazinyl]propanu a jeho fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami.