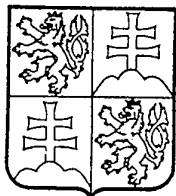


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

274 423

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 401/14

C 07 D 403/14

(21) PV 1222-88.N

(22) Přihlášeno 25 02 88

(30) Právo přednosti od 25 02 87 HU
{716/87, 717/87, 718/87}

(40) Zveřejněno 14 08 90

(45) Vydáno 30 10 92

(72) Autor vynálezu

BUDAI ZOLTÁN dr.,
GREGOR LIVIA,
MEZEI TIBOR dr.,
REITER KLÁRA dr.,
TAJTHY ÉVA JUDIT, BUDAPEŠT (HU)

(73) Majitel patentu

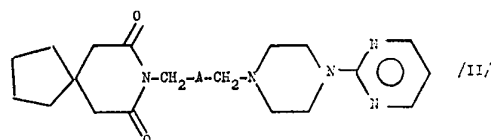
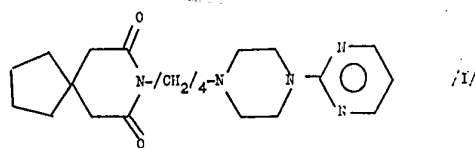
EGIS GYÓGYSZERGYÁR, BUDAPEŠT (HU)

(54)

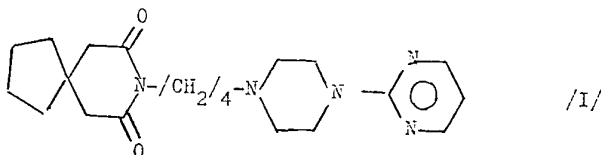
Způsob přípravy 8-{4-[4-/2-pyrimidinyl/-
-1-piperazinyl]+butyl}-8-aza-spiro[4,5]-
-dekan-7,9-dionu

(57)

Způsob přípravy 8-{4-[4-/2-pyrimidinyl/-1-piperazinyl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu vzorce I a jeho farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinou spočívá v hydrogenaci sloučeniny obecného vzorce II, kde A značí $C\equiv C-$ nebo $-CH=CH-$, v inertním organickém rozpouštědle za přítomnosti kovového katalyzátoru a v případném převedení takto získané sloučeniny vzorce I na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou. Sloučenina vzorce I má cenné anxiolytické vlastnosti.



Vynález se týká způsobu přípravy terapeuticky účinného známého 8-{4-[4-/2-pyrimidinyl/1-piperazinyl]+butyl}-8-aza-1-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu vzorce I



a jeho farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinou.

Je známo, že 8-{4-/4-/2-pyrimidinyl/-1-piperazinyl/+butyl}-8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dion vzorce I má cenné anxioselektivní vlastnosti (GB patent č. 1 332 194). Podle stavu techniky je uvedeno pro přípravu sloučeniny vzorce I několik metod.

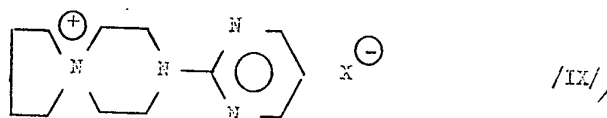
Podle GB patentu č. 1 332 194 se sloučenina vzorce I připraví reakcí 8-oxa-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu s 1-/4-aminobutyl/-4-/2'-pyrimidinyl/piperazinem. Reakce se provádí v pyridinu při teplotě varu reakční směsi. Žádaná sloučenina vzorce I se získá v surové formě se středním výtěžkem. Surový produkt se čistí ve formě volné báze krystalizací nebo frakční destilací ve vakuu. Nedostatkem výše uvedené první metody čištění jsou značné ztráty, zatímco frakční destilace ve vakuu se provádí při vysoké teplotě (240 až 265 °C) za nízkého tlaku (13,3 Pa), což vyžaduje značné tepelné zatížení a vede k rozkladu produktu.

Podle další metody uveřejněné v tomto patentu se 8-/4-chlorbutyl/-8-aza-spiro-[4,5]dekan-7,9-dion nechá reagovat tři dny při teplotě varu reakční směsi s N-/2-pyrimidinyl/+piperazinem za přítomnosti uhličitanu sodného v n-butanolu. Postup je z důvodu neobyčejně dlouhé reakční doby nevhodný pro výrobu v průmyslovém měřítku. Další nevýhodou je, že se produkt může čistit pouze pomocí složitých a zdoluhavých metod. Další nevýhoda spočívá ve skutečnosti, že 1-brom-4-chlorbutan použitý jako výchozí látka při přípravě 8-/4-chlorbutyl/-8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu je velmi obtížně dostupnou sloučeninou, která se může připravit pouze pomocí složitých metod.

Podle ještě dalšího způsobu uvedeného v tomto patentu se 8-oxa-spiro[4,5]dekan-7,9-dion nejprve převede na 8-aza-spiro-[4,5]dekan-7,9-dion. 1-/4-Chlorbutyl/-4-/2-pyrimidinyl/piperazin připravený z N-/2-pyrimidinyl/piperazinu a 1-brom-4-chlorbutanu se nechá reagovat s 8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dionem. Postup zahrnuje několik stupňů, které jsou velmi citlivé a mohou se provádět pouze za značných potíží. Získaná sloučenina vzorce I je vhodná pro farmaceutické účely pouze po několikanásobném čištění. Další nevýhoda spočívá v obtížní dostupnosti 1-brom-4-chlorbutanu použitého jako výchozí látka.

1-/4-Aminobutyl/-4-/2-pyrimidinyl/piperazin se může připravit reakcí 1-/2-pyrimidinyl/piperazinu s 3-chlorpropionitrilem v n-butanolu jako prostředí při teplotě varu reakční směsi po delší časový úsek (reakční doba je 16 hodin). Získaný meziprodukt se musí podrobit čištění krystalizací (výtěžek 70 %). Nitrilový meziprodukt se katalyticky hydrogenuje za tlaku při výtěžku 70 % (GB patent č. 1 332 194).

V maďarském patentu č. 187 999 je uveden další způsob, kdy sloučeniny vzorce I se připraví z 1-/4-chlorbutyl/-4-/2-pyrimidinyl/-piperazinu přes spirokvarterní amoniový piperazinový derivát vzorce I



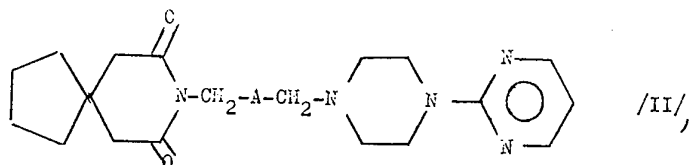
který se nechá reagovat s 8-aza-spiro[4,5]-dekan-7,9-dionem za přítomnosti silné báze. Způsob je doprovázen četnými nedostatky. Výtěžek je nízký, syntéza je vícestupňová a získaný znečištěný produkt se může pouze obtížně čistit.

Podle švýcarského patentu č. 647 518 se nejprve nechá reagovat 8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dion s 1,4-dibrombutanem, takto získaný 4-brombutylový derivát se nechá reagovat s piperazinem, načež se nechá takto získaný produkt reagovat s 2-chlorpyrimidinem. Předmětem tohoto patentu je příprava sloučeniny značené ^{14}C izotopem, proto má pouze teoretický význam.

Podle španělského patentu č. 536 286 se nechá reagovat draselná sůl 8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu s 4-chlorbutyraldehydem, načež se získaný produkt nechá reagovat za redukčních podmínek s N-/2-pyrimidinyl/piperazinem. Způsob není vhodný pro výrobu v průmyslovém měřítku.

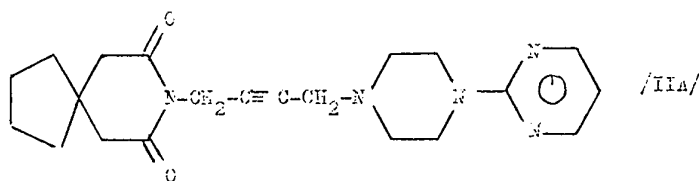
Úkolem vynálezu je zajistit způsob, který odstraňuje nedostatky výše uvedených známých metod a umožňuje vhodnou přípravu sloučeniny vzorce I také v průmyslovém měřítku za použití snadno dostupných výchozích látek v dobrém výtěžku a ve vysoké čistotě.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 8- {4-[4-/2-pyrimidinyl/1-piperazinyl]+butyl} -8-aza-spiro[4,5]+dekan-7,2-dionu vzorce I a jeho farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinou, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde A značí $\text{-C}\equiv\text{C-}$ nebo -CH=CH- , hydrogenuje v inertním organickém rozpouštědle za přítomnosti kovového katalyzátoru, případně se takto získaná sloučenina vzorce I převede na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

Podle výhodného provedení vynálezu se hydrogenuje sloučenina vzorce IIA

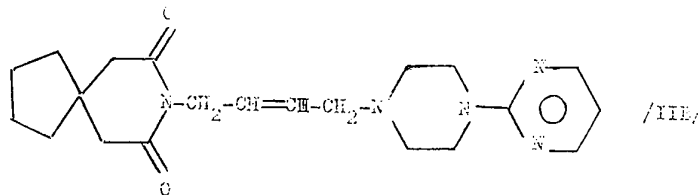


za přítomnosti kovového katalyzátoru vodíkem. Jako katalyzátor se může s výhodou použít paladium nebo Raneyův nikl. Výhodně se hydrogenace provádí za přítomnosti paladiového katalyzátoru aplikovaného na aktivním uhlí jako nosiči. Hydrogenace se provádí v inertním organickém rozpouštědle. Jako reakční prostředí se mohou s výhodou použít alifatické alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methanol nebo ethanol. Hydrogenace se může provádět s výhodou za atmosférického tlaku při teplotě místnosti.

Sloučenina vzorce I se může izolovat z reakční směsi známými metodami. Jednou metodou je odstranění katalyzátoru filtrací a odpařením filtrátu. Katalyzátor se může znovu uvést přímo do hydrogenace bez další úpravy.

Získaná sloučenina vzorce I má vysokou čistotu a je vhodná pro farmaceutické použití bez jakéhokoliv speciálního čištění.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu se hydrogenuje sloučenina vzorce IIB



a to katalytickou hydrogenací. Jako kovový katalyzátor se s výhodou může použít paládium. Reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle. Jako reakční prostředí se s výhodou mohou použít alifatické alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methanol nebo ethanol. Hydrogenace se může s výhodou provádět za atmosférického tlaku při teplotě místnosti.

Získaná sloučenina vzorce I se může převést na adiční sůl s kyselinou známými metodami. Může se použít jakákoliv farmaceuticky vhodná anorganická kyselina, např. kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná apod., nebo organická kyselina, např. kyselina maleinová, fumarová, mléčná, jablečná, vinná, jantarová, atd.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou nové sloučeniny:

V rámci vynálezu se také pojednává o sloučeninách obecného vzorce II, kde A značí $-C\equiv C-$ nebo $-CH=CH-$.

Jedná se o následující nové sloučeniny:

8-{4-[4-/2-pyrimidinyl/-1-piperazinyl]-z-butinyl}-8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dion vzorce IIA;

8-{4-[4-/2-pyrimidinyl/1-piperazinyl]-z-butenyl}-8-aza-spiro-[4,5]dekan-7,9-dion vzorce IIB.

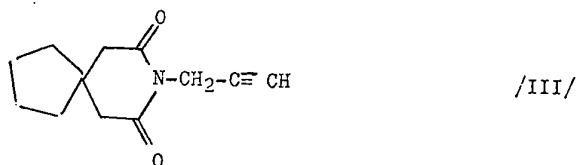
Sloučeniny obecného vzorce II jsou na jedné straně použitelnými meziprodukty vhodnými pro přípravu terapeuticky účinné známé sloučeniny vzorce I, zatímco na druhé straně mají cenné farmaceutické vlastnosti.

Farmaceutické směsi obsahují jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce II, kde A má výše uvedený význam, nebo její farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, ve směsi s vhodným inertním nosičem.

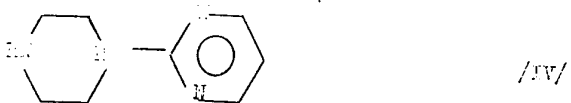
Farmaceutické směsi se mohou připravit známými metodami používanými ve farmaceutickém průmyslu a obsahují běžné farmaceutické nosiče a pomocné látky.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce II, kde A značí $-C\equiv C-$ nebo $-CH=CH-$, a jejich adičních solí s kyselinou spočívá

a) pro přípravu sloučeniny vzorce IIA, v podrobení propinového derivátu vzorce III



Mannichově kondenzaci s aminem vzorce IV

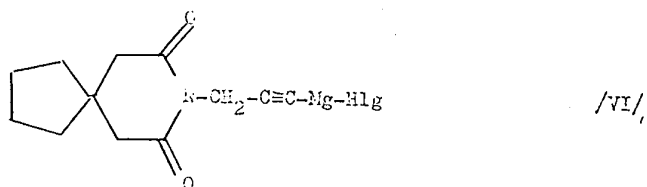


nebo

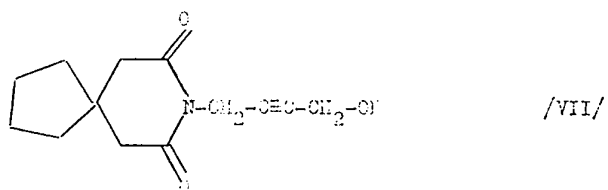
b) pro přípravu sloučeniny vzorce IIA, v reakci propinového derivátu vzorce III s alkylmagnesiumhalogenidem obecného vzorce V



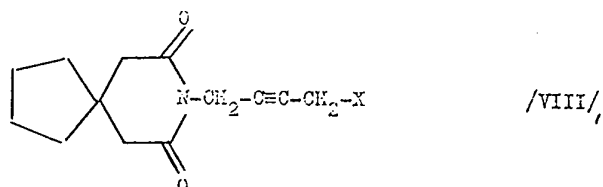
kde R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a Hl_g je chlor, jod nebo brom, v reakci takto získané sloučeniny obecného vzorce VI



kde Hl_g má výše uvedený význam, s alespoň jedním molárním ekvivalentem trioxymethylenu nebo formaldehydu, v převedení substituovaného aminoalkoholu vzorce VII



na reaktivní ester obecného vzorce VIII



kde X značí reaktivní esterovou skupinu, v reakci takto získané sloučeniny obecného vzorce VIII s piperazinovým derivátem vzorce IV, nebo

c) pro přípravu sloučeniny vzorce IIB, v podrobení sloučeniny vzorce IIA částečné hydrogenaci,

a případně v převedení takto získané sloučeniny obecného vzorce II na adiční sůl s kyselinou nebo v uvolnění báze z adiční soli s kyselinou.

Podle metody a) se sloučenina vzorce IIA připraví podrobením propinového derivátu vzorce III Mannichově kondenzací s aminem vzorce IV. Mannichova kondenzace se provádí známým způsobem [Calvin A. Buehler, Donald E. Pearson: Survey of Organic Syntheses /USA, 1970/ sv. 1, str. 465]. S výhodou se použije formaldehyd ve formě paraformaldehydu. Reakce se může s výhodou provádět při zahřívání, zejména při teplotě varu reakční směsi. Reakce se může provádět v inertním organickém rozpouštědle. Jako reakční prostředí se může použít ether (například diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran). Sloučenina vzorce IIA se může izolovat z reakční směsi známým způsobem (například extrakcí vhodným organickým rozpouštědlem).

V prvním stupni metody b) se nechá propinový derivát vzorce III reagovat s alkylmagnesiumhalogenidem obecného vzorce V. R značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu mající 1 až 4 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, isobutyl atd.). Jako sloučenina obecného vzorce V se může s výhodou použít methylmagnesiumjodid, methylmagnesiumbromid, methylmagnesiumchlorid, ethylmagnesiumjodid, ethylmagnesiumchlorid nebo ethylmagnesiumbromid. Reakce sloučeniny obecného vzorce III a V se může výhodně provádět v bezvodém etherovém prostředí při zahřívání.

Získaná sloučenina obecného vzorce VI se nechá reagovat s výhodou bez izolace s alespoň molárně ekvivalentním množstvím trioxymethylenu nebo paraformaldehydu. Je výhodné použít plynný formaldehyd. Trioxymethylen nebo formaldehyd se s výhodou použije v množství 1 až 1,1 molu, zejména 1,0 až 1,05 molu, vztaženo na 1 mol sloučeniny obecného vzorce VI. Reakce se může provádět s výhodou při zahřívání. Sloučenina obecného vzorce VII se může izolovat odpařením etherového roztoku.

Získaná sloučenina vzorce VII se převede na ester obecného vzorce VIII známou metodou. X značí výhodně halogen (například chlor, brom nebo jod), alkylsulfonyloxyl (například methansulfonyloxyl/ nebo arylsulfonyloxyl/ například fenylsulfonyloxyl, p-bromfenylsulfonyloxyl, p-toluensulfonyloxyl atd.). S výhodou se nechá reagovat sloučenina vzorce VII s p-toluensulfonylchloridem. Reakce se může provádět při teplotě místnosti nebo za mírného zahřívání.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce VIII se nechá reagovat bez nebo po izolaci, s výhodou přímo bez izolace s piperazinovým derivátem obecného vzorce IV. Reakce se může uskutečnit známým způsobem. Reakce se může s výhodou provádět v inertním organickém rozpouštědle. Jako reakční prostředí se mohou například použít aromatické uhlovodíky (například benzen, toluen, xylen atd.). Reakce se může s výhodou provádět při zahřívání, zejména při teplotě varu reakční směsi.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce IIA se může izolovat známým způsobem (například odpařením reakční směsi).

Podle metody c) se sloučenina vzorce IIB připraví podrobením sloučeniny vzorce IIA částečné hydrogenací. Redukce se provádí katalytickou hydrogenací, s výhodou za přítomnosti otráveného kovového katalyzátoru. S výhodou se pracuje za použití paladiového katalyzátoru otráveného chinolinem, uhličitánem vápenatým nebo octanem olovnatým. Zejména výhodné je použití katalyzátoru otráveného chinolinem [Org. Synt. Coll. 3, 629 (1955)]. Částečná hydrogenace se může s výhodou provádět při teplotě místnosti a při atmosférické

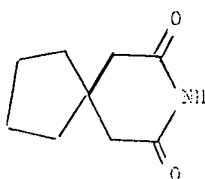
kém tlaku. Reakce se může s výhodou provádět za přítomnosti inertního organického rozpouštědla. Jako reakční prostředí se může výhodně použít nižší alifatický alkohol (například methanol nebo ethanol). Takto získaná sloučenina vzorce IIB se může izolovat známými způsoby (například odfiltrováním katalyzátoru a odpařením filtrátu).

Sloučenina obecného vzorce II se může převést na adiční sůl s kyselinou známými způsoby. Pro tvorbu soli se mohou s výhodou použít farmaceuticky vhodné anorganické nebo organické kyseliny (například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, nebo maleinová, fumarová, mléčná, jablečná, vinná, jantarová atd.). Tvorba soli se může výhodně provádět reakcí volné báze obecného vzorce II s molárním ekvivalentním množstvím příslušné kyseliny v inertním organickém rozpouštědle.

Sloučenina obecného vzorce II se může uvolnit z adiční soli s kyselinou známým způsobem reakcí s vhodnou bází.

8-Aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dion-8-(2-propin)- vzorce III použitý jako výchozí látka ve výše uvedených postupech je známou sloučeninou.

Způsob přípravy 8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dion-8-(2-propinu) vzorce III, spočívá v reakci 8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu vzorce X



s propargylhalogenidem obecného vzorce XI



kde Hal značí brom, chlor nebo jod, v inertním rozpouštědle za přítomnosti činidla, které váže kyselinu.

Je známo, že se 8-aza-spiro[4,5]-dekan-7,9-dion-8-(2-propin) vzorce III může připravit zahříváním směsi 8-oxa-spiro[4,5]-dekan-7,9-dionu a propargylaminu v pyridinu k varu po dobu 15 hodin, odpařením zředěné reakční směsi a čištěním zbytku destilací ve vakuu [Yao-Gua Wu a kol., J. Med. Chem. 12, 876 až 881 (1969)]. Sloučenina vzorce III se získá v 76% výtěžku.

Výše uvedený způsob má různé nedostatky, které jsou zejména závažné při výrobě v průmyslovém měřítku. Reakční doba je velmi dlouhá (15 hodin) a použitá teplota je vysoká (nad 115 °C). Specifické využití objemu reaktoru je nepříznivé. Úprava, regenerace a eliminace pyridinu použitého jako rozpouštědlo je problematická a zahrnuje závažné riziko znečišťování okolí. Další nevýhoda spočívá ve skutečnosti, že propargylamin použitý jako výchozí látka je obtížně dostupný a nákladný.

Odstranění výše uvedených nedostatků známých způsobů a zajištění ekonomického způsobu pro přípravu sloučeniny vzorce III, který se může také dobře použít v průmyslovém měřítku, je založeno na zjištění, že reakcí 8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu vzorce X s propargylhalogenidem vzorce XI se získá sloučenina vzorce III v dobrém výtěžku a vysoké čistotě snadno proveditelným jednoduchým způsobem.

Jako sloučenina obecného vzorce XI se může s výhodou použít propargylbromid.

Výchozí látka vzorce X a XI se může použít v ekvivalentním množství, avšak propargylhalogenid obecného vzorce XI se může také aplikovat v malém, tj. 10 až 20 % mol. přebytku.

Reakce se může provádět v jakémkoliv vhodném inertním organickém rozpouštědle. Jako reakční prostředí se může použít jakékoliv organické rozpouštědlo, které nezasahuje do reakce s reakčními složkami a neovlivňuje nepříznivým způsobem reakci. Je výhodné použít jako reakční prostředí ether (například tetrahydrofuran, dioxan atd.), ester (například ethylacetát), nitril (například acetonitril) nebo keton (například aceton nebo methyl-ethylketon) nebo jejich směsi.

Reakce se provádí za přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. Pro tento účel se může výhodně použít uhličitán alkalického kovu (zejména uhličitán sodný nebo draselný), ale také se mohou použít jiné anorganické báze, například uhličitán kovu alkalických zemin (například uhličitán vápenatý), hydrogenuhličitán alkalického kovu (například hydrogenuhličitán sodný nebo draselný), hydrid alkalického kovu (například amid sodný atd.). Dále se mohou také použít jako činidlo vázající kyselinu organické báze (například trialkylaminy, jako triethylamin).

Reakční teplota může být v širokém rozmezí. Obecně se pracuje při teplotě v rozmezí 45 až 110 °C, s výhodou 55 až 100 °C. Reakční teplota závisí na použitém rozpouštědle.

Reakce probíhá velice rychle, reakční doba je několik hodin.

Reakční směs se může zpracovat velice jednoduchým způsobem. Reakční směs se ochladí, nerozpustné látky (uhličitán alkalického kovu, halogenid alkalického kovu) se odstraní filtrací nebo odstředěním a filtrát se odpaří. Takto se sloučenina vzorce III získá ve vysoké čistotě, a může se použít pro další reakce přímo bez dalšího čištění. Vzorek analytické čistoty produktu se získá frakční destilací ve vakuu.

Výhody výše uvedeného způsobu podle vynálezu se mohou shrnout v následující:

- není zapotřebí dlouhá reakční doba;
- reakce se může provádět při teplotě nepřesahující 100 °C;
- nepoužívá se pyridin, proto jsou odstraněny obtíže, které doprovázejí regeneraci a eliminaci rozpouštědla;
- způsob je příznivější pro okolí;
- způsob je použitelný v průmyslovém měřítku;
- je příznivé specifické využití přístroje;
- výtěžek je velmi vysoký;
- žádaná sloučenina vzorce III se získá ve vysoké čistotě a může se použít pro další reakci přímo bez dalšího čištění.

Způsob bude blíže objasněn v následujících příkladech, aniž by byl omezen rozsah vynálezu.

P ř í k l a d 1

Příprava 8- {4-[4-/2-pyrimidinyl/-1-piperazinyl]butyl} -8-aza-spiro-[4,5]dekan-7,9-dionu

K roztoku 38,15 g /0,1 molu/ 8- {4-[4-/2-pyrimidinyl/-1-piperazinyl]butin-2-yl} -8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu v 150 ml ethanolu se přidá 1 g paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru, načež se směs hydrogenuje za atmosférického tlaku při teplotě místnosti za intenzivního míchání, dokud neustane spotřeba vodíku (2 ekvivalenty vodíku, asi 5 l). Katalyzátor se odstraní filtrací a může se přímo použít v příštím hydrogenačním stupni. Filtrát se odpaří ve vakuu. Získá se 36,85 g žádané sloučeniny, výtěžek 95,6 %. T. t.: 91 až 99 °C (teplota tání podle stavu techniky 90 až 98 °C).

Analýza pro $C_{21}H_{31}N_5O_2$ (385,52)

vypočteno: 65,43 % C, 8,11 % H, 18,17 % N;

nalezeno : 65,01 % C, 8,00 % H, 18,15 % N.

Výše uvedená báze se převede na hydrochlorid reakcí s ekvimolárním množstvím chlorovodíku v ethanolu. Hydrochlorid taje při teplotě 200 až 202 °C (teplota tání uvedena ve stavu techniky je 201,5 až 202,5 °C).

Analýza pro $C_{21}H_{31}ClN_5O_2 \cdot HCl$ (421,98)

vypočteno: 59,77 % C, 7,65 % H, 4,3 % N, 8,40 % Cl^- ;

nalezeno : 59,51 % C, 7,50 % H, 4,26 % N, 8,37 % Cl^- .

P ř í k l a d 2

Příprava 8- {4-[4-/2-pyrimidinyl/-1-piperazinyl]butyl} -8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu

Do hydrogenačního přístroje se naváží 38,59 g (0,1 molu) 8- {4-[4-/2-pyrimidinyl/-1-piperazinyl]buten-2-yl} -8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu, 150 ml bezvodého dioxanu a 1 g paladia na uhlí. Potom se směs hydrogenuje při teplotě místnosti za třepání až do pohlcení teoretického množství vodíku (1 mol. ekvivalent). Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Tímto způsobem se získá 37 g žádané sloučeniny, t. t. 93 °C.

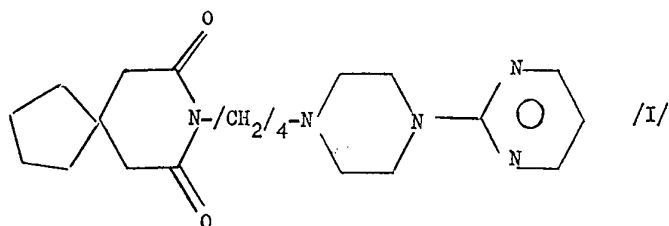
Analýzy pro $C_{21}H_{31}N_5O_2$ (385,52)

vypočteno: 65,43 % C, 8,11 % H, 18,17 % N;

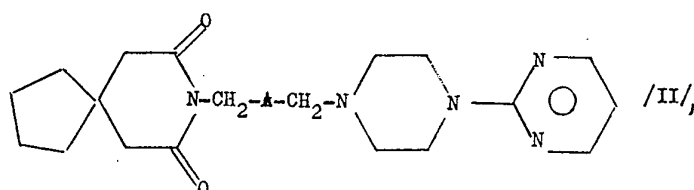
nalezeno : 65,14 % C, 8,05 % H, 18,20 % N.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy 8- {4-[4-/2-pyrimidinyl/-1-piperazinyl]-butyl} -8-aza-spiro[4,5]dekan-7,9-dionu vzorce I

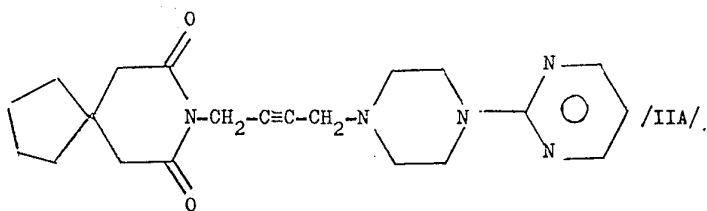


a jeho farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinou, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II

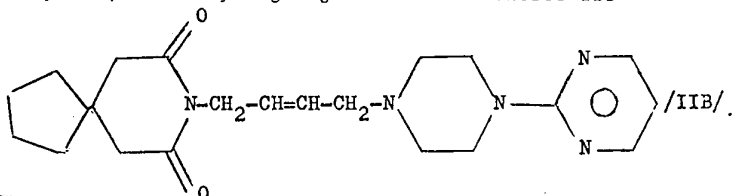


kde A značí $-C\equiv C-$ nebo $-CH=CH-$, hydrogenuje v inertním organickém rozpouštědle za přítomnosti kovového katalyzátoru, případně se takto získaná sloučenina vzorce I převede na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se hydrogenuje sloučenina vzorce IIA



3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se hydrogenuje sloučenina vzorce IIB



4. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se jako katalyzátor použije paladium nebo Raneyův nikl.
5. Způsob podle bodu 3, vyznačený tím, že se jako katalyzátor použije paladium.
6. Způsob podle bodu 1 až 3, vyznačený tím, že se hydrogenace provádí při atmosférickém tlaku a teplotě místnosti.
7. Způsob podle bodu 1 až 3, vyznačený tím, že se jako inertní organické rozpouštědlo použije alifatický alkohol s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou methanol nebo ethanol.