



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

253746

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 487/04

(22) Přihlášeno 12 03 86
(21) PV 1697-86
(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 03 85
(8503840) Francie

(40) Zveřejněno 16 04 87

(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu

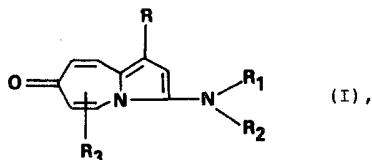
(73) Majitel patentu

BARREAU MICHEL, MONTGERON, COMTE MARIE-THÉRESE, CACHAN
FARGE DANIEL, THIAIS, MALLERON JEAN-LUC, LES ULIS,
PONSINET GÉRARD, SUCY EN BRIE, ROUSSEL GÉRARD, SOISY SUR SEINE, (Francie)

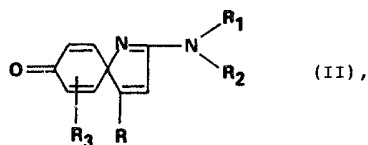
RHONE-POULENC SANTE, COURBEVOIE (Francie)

(54) Způsob výroby nových derivátů pyrrolo-[1,2-a]azepinonu

Řešení se týká způsobu výroby nových
derivátů pyrrolo[1,2-a]-azepinonu obecného
vzorce I

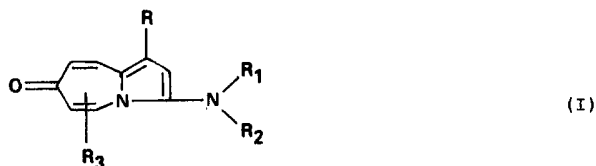


kde symboly R_3 , R , R_1 , R_2 mají význam uvede-
ný v definici, jakož i solí, přijatelných
z farmaceutického hlediska, vyznačující se
tím, že se zahřívá na teplotu 190 až
250 °C sloučenina obecného vzorce II



kde R , R_1 , R_2 a R_3 mají svrchu uvedený
význam, načež se takto získaný produkt
izoluje a popřípadě se převede na svou
sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů pyrrolo[1,2-a]azepinonu obecného vzorce I



kde

R_3 znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

A)

R znamená fenylthioskupinu,

R_1 a R_2 tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány, piperazinový zbytek, substituovaný alkylovým zbytkem, nebo alkenylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku,

B)

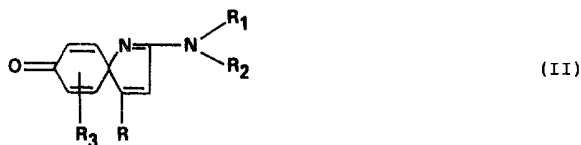
R znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou a

R_1 a R_2 tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány, piperazinový nebo homo-piperazinový kruh, substituovaný alkenylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku nebo benzylovým zbytkem, popřípadě substituovaným atomem halogenu, alkylovým zbytkem, nebo trifluormethylovou skupinou,

přičemž alkylové zbytky a alkylové části jiných zbytků obsahují, není-li uvedeno jinak, 1 až 4 atomy uhlíku a mají přímý nebo rozvětvený řetězec.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby solí těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutického hlediska a vhodných ke zpracování na farmaceutické prostředky.

Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeninu obecného vzorce I ve svrchu uvedeném významu tak, že se zahřívá na teplotu 190 až 250 °C sloučenina obecného vzorce II

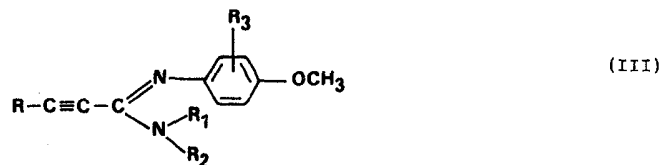


kde

R , R_1 , R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam.

Transpozice sloučeniny obecného vzorce II se obvykle provádí zahřátím na teplotu v rozmezí 190 až 250 °C bez rozpouštědla nebo v organickém rozpouštědle s vysokou teplotou varu, například v 1,2,4-trichlorbenzenu.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž R a R_3 mají svrchu uvedený význam a R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam, je možno získat cyklizací sloučeniny obecného vzorce III



kde

R , R_1 , R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam.

Cyklizace se obvykle provádí působením silné anorganické kyseliny, například koncentrované kyseliny sírové, popřípadě v rozpouštědle, například v kyselině octové nebo chloroformu, nebo je postup možno provádět působením směsi anhydridu kyseliny fosforečné a kyseliny methansulfonové v objemovém poměru 1:9 při teplotě v rozmezí 0 až 20 °C nebo působením kyseliny polyfosforečné při teplotním rozmezí 100 až 120 °C.

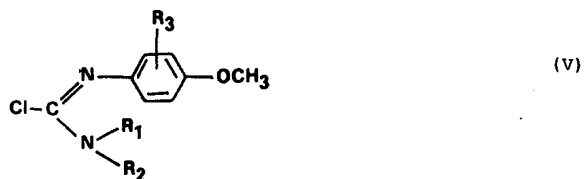
Sloučeniny obecného vzorce III je možno získat působením organokovových sloučenin obecného vzorce IV



kde

R má svrchu uvedený význam,

na sloučeniny obecného vzorce V

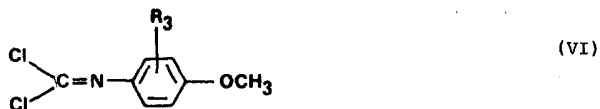


kde

R_3 , R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například etheru, jako tetrahydrofuranu nebo v uhlovodíku, například hexanu nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí -70 až +20 °C.

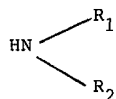
Sloučeniny obecného vzorce V je možno získat působením N-(dichlormethylen)-p-anisidinu obecného vzorce VI



kde

R_3 má svrchu uvedený význam,

na amin obecného vzorce VII



(VII)

kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, například v etheru, jako tetrahydrofuranu při teplotě přibližně 20 °C.

Při praktickém provádění tohoto způsobu není zapotřebí izolovat výsledný produkt obecného vzorce V při výrobě výsledných produktů obecného vzorce III. Aby bylo možno uvést do reakce sloučeninu obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII, stačí přidat organo-kovovou sloučeninu obecného vzorce IV v dostatečném množství buď přímo do získané reakční směsi, nebo v případě potřeby po předchozím odfiltrování hydrochloridu vytvořeného aminu.

Sloučeniny obecného vzorce VI je možno získat aplikací nebo přizpůsobením některé z metod, které jsou uvedeny v publikaci E. KÜHLE, Ang. Chem. Int. Ed., 1, 647 (1962).

Nové sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu, je možno čistit obvyklými známými způsoby, například krystalizací, chromatografií, postupnou extrakcí v kyselém nebo zásaditém prostředí, nebo tvorbou solí s jejich následným překrystalováním.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno převádět na adiční soli s kyselinami působením kyselin v organickém rozpouštědle, například alkoholu, ketonu, etheru nebo chlorovaném rozpouštědle. Vzniklá sůl se vysráží po případném zahuštění svého roztoku a pak je nutno ji oddělit odfiltrováním nebo slitím.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska mají zajímavé farmakologické vlastnosti, na základě nichž je možno je využít jako antipsychotické látky. Tyto sloučeniny jsou účinné v pokusech na krysách v dávkách 1 až 80 mg/kg při perorálním podání při inhibici záchvatů účinnosti, které jsou vyvolány slabou dávkou apomorfínu. Tato metodika byla popsána v publikaci I. DUBUC, P. PROTAS, O. COLBOC a J. CONSTENTIN, Neuropharmacology, sv. 21, str. 1 203 až 1 206 (1982).

Zvláště cenné jsou následující sloučeniny obecného vzorce I:

3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon

1-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon

3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-(4-methoxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon,

3-(4-benzyl-1-piperaziny)-1-(4-hydroxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon

3-(4-benzyl-1-piperaziny)-1-(4-methoxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon

3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon

3-(4-benzyl-1-piperaziny)-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon

3-[4-(3-trifluormethylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon

3-[4(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-(2-methoxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon

3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-fenylthio-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinon

3-(4-allyl-1-piperazinyl)-1-fenylthio-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinon.

Nové sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu, mají nízkou toxicitu. Jejich DL_{50} se pohybuje v rozmezí 100 až 900 mg/kg při perorálním podání u myší.

Farmakologické údaje

A) Užití metody

1) Antagonistický účinek proti dávivým křečím vyvolaným apomorfinem u krys

Krysám samcům (CD, C. O. B. S.) o hmotnosti 170 až 210 g byl podkožně podán roztok s obsahem 3 mg/100 ml apomorfinu ve směsi 9 % chloridu sodného a 1 % kyseliny askorbové ve vodě, bylo podáno 0,075 mg apomorfinu/kg hmotnosti zvířete. 10 minut po injekci byly 10 minut počítány dávivé křeče, vyvolané apomorfinem.

Zkoumané látky byly uvedeny do suspenze v arabské gumě o koncentraci 10 % a suspenze byla podána perorálně 1 hodinu a 20 minut přes injekci apomorfinu. 1 hodinu a 30 minut po podání zkoumané látky byly 10 minut počítány dávivé křeče.

Bylo užito vždy 6 zvířat na 1 dávku. Byla stanovena dávka DE_{50} , která snižuje počet křečí, vyvolaných apomorfinem na 50 % ve srovnání s kontrolními zvířaty.

2) Toxicita

Byla stanovena dávka zkoumané látky, která při perorálním podání myším způsobí uhynutí 50 % zvířat.

B) Výsledky biologických pokusů

Příklad číslo	Toxicita DL_{50} (myš) mg/kg p.o.	Dávivé křeče po apomorfinu DA_{50} (mg/kg p.o.)
1	100 až 300	24
6	atox. 900	12
2	$\geq$ 900	24
3	atox. 900	16
4	atox. 900	19,5
5	atox. 900	34
7	$>$ 300	16
8	$\geq$ 900	80
9	atox. 900	6,4
10	$>$ 900	8
11	300 až 900	19
12	300 až 900	60
13	atox. 900	5,6
14	$>$ 300	1,8
15	atox. 900	42

Jako příklady soli, přijatelných z farmaceutického hlediska, je možno uvést adiční soli s anorganickými kyselinami, například hydrochloridy, sírany, dusičnany nebo fosfáty nebo adiční soli s organickými kyselinami, například soli s kyselinou octovou, propionovou, jantarovou, benzoovou, fumarovou, jablečnou, methansulfonovou, isothionovou, theofylinoctovou, salicylovou, dále fenolftaleináty a methylen-bis-beta-oxynaftoáty a také substituční deriváty těchto sloučenin a soli s alkalickými kovy, například sodné, draselné nebo lithné a adiční soli s basemi, jako amonné soli a soli s ethanolaminem nebo lysinem.

P ř í k l a d 1

10 minut se zahřívá na teplotu přibližně 220 °C celkem 40 g 1-(4-allyl-1-piperaziny)-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu. Po zchlazení na teplotu přibližně 20 °C se odparek rozpustí v 500 ml methylenchloridu a vlije se do 1 kg oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 6,5 cm. Sloupec se postupně promývá jedním litrem čistého methylenchloridu, 1 litrem směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10 a 1 litrem směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 80:20. Odpovídající eluáty se odloží. Pak se sloupec promývá 3 litry směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 70:30 a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se po překrystalování vzniklého odparku z 200 ml acetonitrilu získá celkem 28 g 3-(4-allyl-1-piperaziny)-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 125 °C.

2-(4-allyl-1-piperaziny)-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat následujícím způsobem:

V průběhu 10 minut se při teplotě přibližně 0 °C přidá 200 ml koncentrované kyseliny sírové ke 49,3 g 3-(4-allyl-1-piperaziny)-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-1-propinu a reakční směs se pak míchá 12 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se reakční směs vylije na 10 minut do 500 g ledové drti. Pak se za stálého míchání přidá 800 ml hydroxidu sodného o koncentraci 10 N a 200 ml destilované vody. Vodný roztok se třikrát promyje vždy 500 ml methylenchloridu. Organické extrakty se slijí, dvakrát se promyjí vždy 200 ml destilované vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C.

Takto získaný odparek se rozpustí v 1 litru methylenchloridu a roztok se vlije do 1 kg oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 6,2 cm. Sloupec se promývá 1 litrem směsi ethylacetátu a ethanolu v objemovém poměru 95:5 a pak 1 litrem směsi ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 90:10. Tyto eluáty se odloží. Pak se sloupec promývá dvěma litry směsi ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 80:20 a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se po překrystalování odparku ze 100 ml ethylacetátu získá 9,8 g 2-(4-allyl-1-piperaziny)-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 171 °C.

3-(4-allyl-1-piperaziny)-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-1-propin je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 59 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu v 600 ml ethyletheru se přidá při teplotě přibližně 20 °C v průběhu 20 minut roztok 72 g 1-allylpiperazinu ve 450 ml tetrahydrofuranu a směs se dále míchá ještě 30 minut při teplotě přibližně 20 °C. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací. Takto získaný roztok se v průběhu 3 minut přidá při teplotě přibližně -65 °C k roztoku fenylethynyllithia v 600 ml tetrahydrofuranu, roztok se získá tak, že se při teplotě přibližně 20 °C uvede do reakce 30,6 g fenylacetyleny v roztoku v 600 ml tetrahydrofuranu se 187 roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M. Směs se zahřeje na teplotu přibližně 20 °C a pak se vlije do 500 g ledové drti. Vodná fáze se skryje a třikrát se promyje vždy 500 ml ethyletheru. Etherové frakce se slijí, promyjí se 250 ml destilované vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C.

Získaný odparek se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu a roztok se vlije do 2 kg oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 8 cm. Sloupec se promývá čtyřikrát vždy 1 litrem směsi methylenchloridu a ethylacetátu s obsahem 10 %, 20 %, 30 % a 40 % ethylacetátu, odpovídající eluáty se odloží. Pak se sloupec promývá 3 litry směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 50:50 a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Získaný odparek se rozpustí ve 175 ml vroucího acetonitrilu. K roztoku se přidá 35 g kyseliny maleinové, rozpuštěné ve 350 ml vroucího acetonitrilu. Po zchlazení na teplotu přibližně 20 °C se vzniklá sraženina oddělí filtrací. Tímto způsobem se po překrystalování z 550 ml acetonitrilu získá 58,3 g dimaleátu 3-(4-allyl-1-piperaziny)-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-1-propinu o teplotě tání 180 °C.

N-(dichlormethylen)-p-anisidin je možno získat způsobem, popsáním v publikaci G. M. DYSON a T. HARRINGTON, J. Chem. Soc, 191 (1940).

P ř í k l a d 2

Na 10 minut se zahřívá na teplotu přibližně 200 °C celkem 14,6 g 2-(4-benzyl-1-piperaziny)-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu. Po zchlazení reakční směsi na teplotu přibližně 20 °C se získaný odparek rozpustí v 500 ml methylenchloridu a vzniklý roztok se vlije do 300 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 4,2 cm. Sloupec se pak promývá 4 litry čistého methylenchloridu a odpovídající eluát se odloží. Pak se sloupec dále promyje 3 litry směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 90:10 a získaný eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Po překrystalování takto získaného odparku ze 200 ml acetonitrilu se získá celkem 10,5 g 3-(4-benzyl-1-piperaziny)-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 157 °C.

2-(4-benzyl-1-piperaziny)-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat následujícím způsobem:

Ke 110 ml koncentrované kyseliny sírové, zchlazené na teplotu přibližně 0 °C, se za stálého míchání přidá 35,5 g 3-(4-benzyl-1-piperaziny)-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-1-propinu a vzniklá reakční směs se míchá 12 hodin, přičemž se teplota nechá stoupnout na 20 °C. Pak se reakční směs vlije do 500 ml směsi vody a ledové drti. Pak se přidá 400 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 10 N a reakční směs se promyje třikrát celkovým množstvím 1 500 ml methylenchloridu. Organické fáze se pak slijí, vysuší se síranem sodným, zfiltrují a odpaří se do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Takto získaný odparek se rozpustí v 1 000 ml methylenchloridu a vzniklý roztok se vlije do 600 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 5,4 cm. Sloupec se pak promývá 5 litry čistého ethylacetátu a odpovídající eluát se odloží. Pak se sloupec vymyje 5 litry směsi ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 90:10 a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Po překrystalování z 250 ml ethanolu se tímto způsobem získá celkem 20 g 2-(4-benzyl-1-piperaziny)-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 190 °C.

3-(4-benzyl-1-piperaziny)-3-(4-methoxyfenylamino)-1-fenyl-1-propin je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 51 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu v roztoku v 500 ml ethyletheru se přidá při teplotě přibližně 20 °C v průběhu 20 minut roztok 97 g 1-benzylpiperazinu ve 300 ml tetrahydrofuranu a po skončeném přidávání se směs dále míchá ještě 30 minut při teplotě přibližně 20 °C. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací, takto získaný roztok se v průběhu 30 minut přidá při teplotě přibl. -65 °C k roztoku fenylethynyllithia v 500 ml tetrahydrofuranu, roztok se získá tak, že se při teplotě přibližně -20 °C uvede do reakce roztok 28 g fenylacetylenu v 500 ml tetrahydrofuranu se 172 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M. Reakční směs se nechá zteplat na teplotu přibližně 20 °C a pak se směs vlije do 500 g ledové drti. Vodná fáze se slije a třikrát se promyje celkovým množstvím

1 500 ml ethyletheru. Etherové frakce se slijí, promyjí se 250 ml destilované vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Získaný odparek se rozpustí v 500 ml methylenchloridu a roztok se vlije do 2 kg oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 8,0 cm. Sloupec se pak promývá 3 litry methylenchloridu. Odpovídající eluát se odloží. Pak se sloupec dále promývá 5 litry methylenchloridu a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 53 g 3-(4-benzyl-1-piperaziny)-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-1-propinu o teplotě tání 104 °C.

P ř í k l a d 3

4 hodiny se zahřívá na teplotu přibližně 210 °C roztok 21,4 g 2-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu v 500 ml 1,2,4-dichlorbenzenu. Reakční směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku 0,13 kPa při teplotě 40 °C a takto získaný odparek se rozpustí v 500 ml chloroformu a vzniklý roztok se vlije do 400 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 4,7 cm. Pak se sloupec promyje 1 litrem chloroformu a pak ještě 1 litrem směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Odpovídající eluáty se odloží. Pak se sloupec dále promývá 2 litry směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 98:2 a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Po překrystalování získaného odparu ze 180 ml směsi ethanolu a dimethylformamidu v objemovém poměru 85:15 se tímto způsobem získá 10,5 g 3-4-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny-1-fenyl-7H-pyrrolo 1,2-a -7-azepinonu o teplotě tání 194 °C.

2-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat způsobem, obdobným způsobu podle příkladu 2, avšak vychází se z 5,8 g 3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny]-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-1-propinu a 25 ml koncentrované kyseliny sírové. Po překrystalování surového produktu ze 30 ml acetonitrilu se tímto způsobem získá celkem 2,5 g 2-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 188 °C.

3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny]-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-1-propin je možno získat způsobem popsáním v příkladu 2, avšak vychází se z 20,4 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu v roztoku ve 150 ml ethyletheru, 38,8 g 4-(4-fluorbenzyl)piperazinu v roztoku ve 150 ml tetrahydrofuranu a roztoku fenylethynyllithia, který je možno získat tak, že se uvede do reakce 11,2 g fenylacetyleny v roztoku ve 200 ml tetrahydrofuranu s 68 ml roztoku n-butyl-lithia v hexanu o koncentraci 1,6 M. Po překrystalování surového produktu ve 150 ml isopropyletheru se tímto způsobem získá celkem 23 g 3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny]-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-1-propinu o teplotě tání 98 °C.

P ř í k l a d 4

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak vychází se z 8 g 4-fenyl-2-[4-(3-trifluormethylbenzyl)-1-piperidinu]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu a 150 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se po překrystalování surového produktu ze 75 ml ethanolu získá celkem 2,5 g 1-fenyl-3-[4-(3-trifluormethylbenzyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o t. t. 154 °C.

4-fenyl-2-[4-(3-trifluormethylbenzyl)-1-piperaziny]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat způsobem, popsáním v příkladu 2, avšak vychází se z 6,8 g 3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-3-(3-trifluormethylbenzyl)-1-propinu a 35 ml koncentrované kyseliny sírové. Po překrystalování ze 120 ml isopropyletheru se tímto způsobem získá 2,3 g 4-fenyl-2-[4-(3-trifluormethylbenzyl)-1-piperaziny]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 135 °C.

3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-3-[4-(3-trifluormethylbenzyl)-1-piperaziny]-1-propin je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 2, avšak vychází se z 9,4 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu v roztoku ve 100 ml ethyletheru, 22,5 g 1-(3-trifluormethylbenzyl)piperazinu v roztoku v 50 ml tetrahydrofuranu a z roztoku fenylethinyllithia, získaného tak, že se uvede do reakce 5,1 g fenylacetyleny v roztoku ve 100 ml tetrahydrofuranu s 31 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M. Takto získaný odparek se rozpustí ve 250 ml chloroformu a vzniklý roztok se vlije do 400 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 4,7 cm.

Pak se sloupec promyje 1 litrem chloroformu a jedním litrem směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a pak 1 litrem směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 98:2. Odpovídající eluáty se odloží. Pak se sloupec dále promyje 2 litry směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 97,5:2,5 a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Získaný odparek se rozpustí ve 200 ml vroucího ethanolu. Ke vzniklému roztoku se přidá 7,2 g kyseliny maleinové, rozpuštěné ve 150 ml vroucího ethanolu. Pak se reakční směs zchladí na teplotu přibližně 20 °C a takto získaná sraženina se oddělí filtrací, načež se promyje 40 ml ethanolu a pak 50 ml ethyletheru. Tímto způsobem se získá 13,6 g dimaleátu 3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenyl-3-[4-(trifluormethyl)-1-benzylpiperaziny]-1-propinu o teplotě tání 175 °C.

P ř í k l a d 5

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak vychází se z 5,8 g 2-[4-(2-methylbenzyl)-1-piperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraenu-8-onu a z 50 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se po překrystalování surového produktu ze směsi isopropyletheru a ethylacetátu v objemovém poměru 50:50 získá celkem 2,3 g 3-[4-(2-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 133 °C.

2-[4-(2-methylbenzyl)-1-piperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat následujícím způsobem:

Po malých podílech se v průběhu 10 minut přidá 14,2 g maleátu 3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(2-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-1-propinu k 60 ml koncentrované kyseliny sírové při teplotě přibližně 0 °C. Pak se reakční směs míchá ještě 24 hodin při teplotě 20 °C (cca), pak se reakční směs vylije do 200 g ledové drti, načež se přidá ještě 130 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 10 N. Pak se vodný podíl slije a třikrát se promyje vždy 500 ml chloroformu. Chloroformové frakce se slijí, vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltrují a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Takto získaný odparek se rozpustí ve 300 ml chloroformu a roztok se vlije do 300 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 4,2 cm. Pak se sloupec vymývá nejprve 1 litrem chloroformu a pak 1 litrem směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 95:5. Tyto eluáty se odloží. Pak se sloupec dále vymývá 2 litry směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 95:5. Odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá celkem 5,8 g 2-[4-(2-methylbenzyl)-1-piperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 173 °C.

3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(2-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-1-propin je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 2, až na to, že se vychází z 20,4 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu v roztoku 200 ml ethyletheru, 38 g 1-(2-methylbenzyl)piperazinu v roztoku ve 400 ml tetrahydrofuranu a roztoku fenylethinyllithia, který je možno získat tak, že se uvede do reakce 66 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M a 10,7 g fenylacetyleny, rozpuštěného ve 200 ml tetrahydrofuranu. Maleinát se získá tak, že se použije 8,7 g kyseliny maleinové. Po překrystalování surového produktu z 200 ml ethanolu se tímto způsobem získá maleinát 3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(2-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-1-propin o teplotě tání 188 °C.

P ř í k l a d 6

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak vychází se z 34,8 g 2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu a 500 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se získá po překrystalování surového produktu ze 150 ml acetonitrilu 12,4 g 3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinon o teplotě tání 143 °C.

2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak vychází se z 5,2 g 3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-1-propinu a 25 ml koncentrované kyseliny sírové. Tímto způsobem se získá po překrystalování surového produktu z 60 ml směsi acetonitrilu a isopropoxyloxiu v objemovém poměru 50:50 celkem 2,1 g 2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 135 °C.

3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-1-propin je možno získat způsobem popsaným v příkladu 2 s tím rozdílem, že se vychází ze 41 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu v roztoku ve 200 ml ethyletheru, ze 76 g 1-(4-methylbenzyl)piperazinu, rozpuštěného ve 450 ml tetrahydrofuranu a z roztoku fenylethynyllithia, který je možno získat tak, že se uvede do reakce 21,5 g fenylacetylenu, rozpuštěného ve 400 ml tetrahydrofuranu se 130 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M. Získá se odparek, který se rozpustí ve 400 ml vroucího ethanolu. K tomuto roztoku se přidá 37,3 g kyseliny maleinové, rozpuštěné ve 400 ml vroucího ethanolu. Reakční směs se zchladí na teplotu přibližně 20 °C, čímž se vytvoří sraženina, která se oddělí filtrací a pak se nechá překrystalovat z 1 600 ml ethanolu. Tímto způsobem se získá 67,7 g maleátu 3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-1-propinu o teplotě tání 182 °C.

P ř í k l a d 7

Postupuje se způsobem jako v příkladu 3, avšak vychází se z 3,2 g 2-(4-methyl-1-piperaziny)-4-fenylthio-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu a ze 100 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se po překrystalování surového produktu ze 20 ml isopropoxyloxiu získá celkem 0,9 g 3-(4-methyl-1-piperaziny)-1-fenylthio-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 120 °C.

2-(4-methyl-1-piperaziny)-4-fenylthio-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat tak, že se postupuje způsobem podle příkladu 2, avšak vychází se ze 7 g 3-(4-methylpiperaziny)-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenylthio-1-propinu a z 50 ml koncentrované kyseliny sírové. Tímto způsobem se po překrystalování surového produktu z 80 ml směsi ethylacetátu a isopropoxyloxiu v objemovém poměru 50:50 získá celkem 1,1 g 2-(4-methyl-1-piperaziny)-4-fenylthio-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 142 °C.

3-(4-methoxyfenylimino)-3-(4-methyl-1-piperaziny)-1-fenylthio-1-propin je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 2, avšak vychází se z 10,2 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu v roztoku 50 ml ethyletheru, z 10 g 4-methylpiperazinu, rozpuštěného v 50 ml tetrahydrofuranu a z roztoku fenylthioethynyllithia, který je možno získat tak, že se uvede do reakce 6,7 g fenylthioacetylenu, rozpuštěného v 50 ml tetrahydrofuranu s 31 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M. Takto získaný odparek se rozpustí ve 100 ml vroucího ethanolu. Ke vzniklému roztoku se přidá 8,3 g kyseliny maleinové, rozpuštěné ve 150 ml vroucího ethanolu. Po zchlazení na teplotu přibližně 20 °C vznikne sraženina, která se oddělí filtrací a nechá se překrystalovat ze 350 ml ethanolu. Tímto způsobem se získá 10,3 g 3-(4-methoxyfenylimino)-3-(4-methyl-1-piperaziny)-1-fenylthio-1-propinu o teplotě tání 160 °C.

Fenylthioacetylen je možno získat způsobem, popsaným v publikaci R. C. COOKSON a R. GOPALAN, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 924 (1978).

P ř í k l a d 8

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak vychází se z 10,5 g 7-chlor-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu a 200 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se získá odparek, který se znovu rozpustí v 60 ml vroucího acetonitrilu. K tomuto roztoku se přidá 3,3 g kyseliny maleinové, rozpuštěné v 60 ml vroucího acetonitrilu. Ke zchlazení na teplotu přibližně 20 °C se získaný roztok odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Po překrystalování ze vzniklého odparku ze směsi 50 ml methylethylketonu a 10 ml isopropylloxiidu se tímto způsobem získá 2,3 g 6-chlor-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 183 °C.

7-chlor-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 2, avšak vychází se z 31,6 g 3-(3-chlor-4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-1-propinu a ze 150 ml koncentrované kyseliny sírové. Po překrystalování vzniklého odparku z 220 ml ethanolu se tímto způsobem získá 7,3 g 7-chlor-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 161 °C.

3-(3-chlor-4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-1-propin je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 2, avšak vychází se z 44,8 g N-(dichlormethylen)-3-chlor-4-methoxyanilinu, rozpuštěného ve 375 ml ethyletheru, ze 71,5 g 4-(4-methylbenzyl)-piperazinu, rozpuštěného ve 188 ml tetrahydrofuranu a z roztoku fenylethynyllithia, který je možno získat tak, že se uvede do reakce 23,97 g fenylacetylenu, rozpuštěného ve 470 ml tetrahydrofuranu s 141 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M. Tímto způsobem se získá po překrystalování surového produktu ze 45 ml acetonitrilu celkem 5 g 3-(3-chlor-4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-1-propinu o teplotě tání 113 °C.

P ř í k l a d 9

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak vychází se z 13 g 2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-4-(4-methoxyfenyl)-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu a 250 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se po překrystalování surového produktu ve 150 ml acetonitrilu získá celkem 8,7 g 3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 155 °C.

2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-4-(4-methoxyfenyl)-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 13 g 3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-1-(4-methoxyfenyl)-3-(3-methoxyfenylimino)-1-propinu v 60 ml kyseliny octové se v průběhu 5 minut za stálého míchání při teplotě přibližně 15 °C přidá 10 ml koncentrované kyseliny sírové a pak se směs dále míchá 48 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se takto získaná reakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Získaný odparek se smísí se 40 ml roztoku hydroxidu amonného o koncentraci 11 N a směs se třikrát extrahuje vždy 250 ml methylenchloridu. Frakce methylenchloridu se slíjí, dvakrát se promyje celkem 100 ml destilované vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 13 g 2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-4-(4-methoxyfenyl)-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 190 °C.

3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-3-(4-methoxyfenylimino)-1-(4-methoxyfenyl)-1-propin je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 41 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu ve 450 ml ethyletheru se přidá při teplotě přibližně 5 °C v průběhu 20 minut roztok 71 g 4-benzylpiperazinu v 550 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se pak 2 hodiny míchá při teplotě přibližně 20 °C. Vytvoří se nerozpustný podíl, který se oddělí filtrací. Takto získaný roztok se pak v průběhu 30 minut přidá při teplotě přibližně -65 °C k roztoku 2-(4-methoxyfenyl)-ethynyllithia, který je možno získat tak, že se přidá v průběhu 20 minut při teplotě přibližně -70 °C celkem 310 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M k roztoku 73 g 4-methoxy-beta, beta-dibromstyrenu v 750 ml tetrahydrofuranu, načež se teplota nechá sloupnout na teplotu přibližně 20 °C a při této teplotě se směs ještě hodinu míchá.

Reakční směs se nechá zteplat na teplotu přibližně 20 °C a při této teplotě se dále míchá ještě 12 hodin. Pak se reakční směs vlije do 1 kg ledové drti. Pak se vodný roztok extrahuje 1 litrem ethyletheru a pak ještě dvakrát celkem 500 ml methylenchloridu. Organické frakce se slijí, promyjí se 250 ml destilované vody, vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltrují a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Takto získaný odparek se 10 minut míchá při teplotě přibližně 20 °C s 700 ml ethylacetátu. Podíl, který se nerozpustí, se oddělí filtrací. Tímto způsobem se po překrystalování surového produktu z 550 ml acetonitrilu získá celkem 25 g 3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-3-(4-methoxyfenylimino)-1-(4-methoxyfenyl)-1-propinu o teplotě tání 161 °C.

4-methoxy-beta, beta-dibromstyren je možno získat způsobem, popsáním v publikaci H. J. BESTMANN a K. LI, Chem. Ber., 115, 828 (1982).

P ř í k l a d 10

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak vychází se z 3,8 g 2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-4-(4-hydroxyfenyl)-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu a ze 100 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se po překrystalování výsledného produktu z 30 ml směsi acetonitrilu a dimethylformamidu v objemovém poměru 70:30 získá celkem 1,9 g 3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-1-(4-hydroxyfenyl)-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 186 °C.

2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-4-(4-hydroxyfenyl)-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat následujícím způsobem:

Na teplotu 100 °C se 12 hodin zahřívá směs 6,3 g 2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-4-(4-methoxyfenyl)-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu, rozpuštěného ve 150 ml kyseliny octové a 100 ml roztoku kyseliny bromovodíkové o koncentraci 48 %. Reakční směs se zchladí na teplotu přibližně 20 °C a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. K získanému odparku se přidá 200 g ledové drti a pak ještě 500 ml vodného roztoku hydroxidu amonného o koncentraci 11 N. Vodný roztok se pak dvakrát promyje celkem 300 ml chloroformu. Organické frakce se slijí, promyjí se 200 ml destilované vody, pak se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltrují a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C.

Získá se odparek, který se rozpustí ve 200 ml chloroformu a vzniklý roztok se vlije na 120 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 3,2 cm. Tento sloupec se pak promývá 1 litrem chloroformu a odpovídající eluát se odloží. Pak se sloupec dále promývá 1 litrem směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 95:5 a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 3,8 g 2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-4-(4-hydroxyfenyl)-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu ve formě špinavě bílého pěnovitého výsledného produktu.

R_f = 0,19 při chromatografii na tenké vrstvě oxidu křemičitého při použití směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 90:10 jako elučního činidla.

Hmotové spektrum: $m/z = 411 (M^+)$.

2-(4-benzyl-1-piperaziny)-4-(4-methoxyfenyl)-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 9.

P ř í k l a d 11

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak vychází se z 15,2 g 2-(4-allyl)-1-piperaziny)-4-fenylthio-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu a 150 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se získá odparek, jenž se znovu rozpustí ve 300 ml chloroformu. Získaný roztok se vlije do 300 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 4,2 ml. Sloupec se pak promývá 1 litrem chloroformu a tento eluát se odloží. Pak se sloupec dále promyje 3 litry směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 90:10 a odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Takto získaný odparek se rozpustí v 15 ml acetonu. K získanému roztoku se přidá 1,9 g kyseliny šťavelové v roztoku v 15 ml acetonu. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací a promyje se 10 ml ethyletheru. Tímto způsobem se získá 2,45 g dioxalátu 3-(4-allyl-1-piperaziny)-1-fenylthio-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 225 °C.

2-(4-allyl-1-piperaziny)-4-fenylthio-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 2, s tím rozdílem, že se vychází z 25 g 3-(4-allyl-1-piperaziny)-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenylthio-2-propinu a 125 ml koncentrované kyseliny sírové. Tímto způsobem se získá 15,2 g 2-(4-allyl-1-piperaziny)-4-fenylthio-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 175 °C.

3-(4-allyl-1-piperaziny)-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenylthio-1-propin je možno připravit způsobem, popsaným v příkladu 2, s tím rozdílem, že se vychází z 54 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu, rozpuštěného v 500 ml ethyletheru, 67 g 4-allylpiperazinu, rozpuštěného ve 450 ml ethyletheru a z roztoku fenylthioethynyllithia, který je možno získat tak, že se uvede do reakce 34,4 g fenylthioacetyleny, rozpuštěného ve 250 ml tetrahydrofuranu s 154 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M. Tímto způsobem se po překrystalování surového produktu ze 150 ml acetonitrilu získá celkem 32 g 3-(4-allyl-1-piperaziny)-1-fenylthio-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 75 °C.

P ř í k l a d 12

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak jako výchozích látek se použije 2,6 g 2-[4-(4-methylbenzyl)-1-homopiperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu a 55 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se jako výsledný produkt získá 2,5 g olejovité kapaliny, která se rozpustí v 10 ml ethylacetátu. K získanému roztoku se přidá 0,70 g kyseliny maleinové. Vykřystalizuje produkt, který se oddělí filtrací a pak se promyje 25 ml ethyletheru. Tímto způsobem se získají 2 g 3-[4-(4-methylbenzyl)-1-homopiperaziny]-1-fenyl-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinonu ve formě maleátu o teplotě tání 165 °C.

2-[4-(4-methylbenzyl)-1-homopiperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno připravit způsobem, uvedeným v příkladu 2, avšak jako výchozích látek se použije 7 g 3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-homopiperaziny]-1-fenyl-1-propinu a 35 ml koncentrované kyseliny sírové. Po překrystalování surového produktu ze směsi isopropoxyidu a acetonitrilu v objemovém poměru 50:50 se tímto způsobem získá celkem 1,8 g 2-[4-(4-methylbenzyl)-1-homopiperaziny]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 122 °C.

3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-fenyl-1-propin je možno získat způsobem, popsáným v příkladu 2, avšak jako výchozích látek se použije 12 g N-(dichlor-methylen)-p-anisidinu, rozpuštěného ve 120 ml ethylétheru, 23,4 g 1-(4-methylbenzyl)homo-piperazinu v roztoku v 25 ml tetrahydrofuranu a roztok fenylethynyllithia, který je možno vyrobit tak, že se uvede do reakce 6,2 g fenylacetyleny, rozpuštěného ve 100 ml tetrahydrofuranu s 38 ml roztoku n-butyllithia o koncentraci 1,6 M v hexanu. Po překrystalování surového produktu z 50 ml petrolétheru se tímto způsobem získá celkem 4,8 g 3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-homopiperaziny]-1-fenyl-1-propinu o teplotě tání 66 °C.

P ř í k l a d 13

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak jako výchozích látek se použije 3,9 g 4-(4-methoxyfenyl)-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu a 100 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se po překrystalování surového produktu z 30 ml 2-butanonu získá celkem 2,3 g 1-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 153 °C.

4-(4-methoxyfenyl)-2-[4-(4-methoxybenzyl)-1-piperaziny]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno připravit způsobem, uvedeným v příkladu 9 s tím rozdílem, že se jako výchozích látek použije 5,1 g 1-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-propinu, 50 ml kyseliny octové a 2 ml koncentrované kyseliny sírové. Tímto způsobem se po překrystalování v 30 ml isopropylétheru získá celkem 3,9 g 1-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-propinu o teplotě tání 142 °C.

1-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-propin je možno připravit způsobem, popsáným v příkladu 9 s tím rozdílem, že se jako výchozích látek použije 4 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu, 7,6 g 1-(4-methylbenzyl)piperazinu, 16 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M a 5,8 g 4-methoxy-beta, beta-dibromstyrenu. Tímto způsobem se po překrystalování surového produktu z 50 ml acetonitrilu získá 5,1 g 1-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-propinu o teplotě tání 107 °C.

P ř í k l a d 14

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak vychází se z 2,8 g 4-(4-hydroxyfenyl)-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu a z 80 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, čímž se po překrystalování ze 40 ml 2-butanonu získá 1,3 g 1-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-7H-pyrrolo[1,2-a]-7-diazepinonu o teplotě tání 206 °C.

4-(4-hydroxyfenyl)-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat následujícím způsobem:

Na 8 hodin se zahřívá při teplotě přibližně 100 °C celkem 8,1 g 1-(4-methoxyfenyl)-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperaziny]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on v roztoku ve 150 ml kyseliny octové a 80 ml roztoku kyseliny bromovodíkové o koncentraci 48 %. Po zchlazení na teplotu 20 °C se získaný roztok odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. K odparu se přidá 200 g ledové drti a pak 110 ml vodného roztoku amoniaku o koncentraci 11 N. Vodný roztok se čtyřikrát extrahuje celkovým množstvím 400 ml chloroformu. Organické frakce se slíjí, promyjí se 50 ml destilované vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Získaný odparek se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu a roztok se vlije do 120 g oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 3,2 cm. Sloupec se vymývá 1,6 litry methylenchloridu a získaný eluát se odloží. Pak se sloupec vymývá 1,4 litru směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 95:5 a odpovídající eluát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při

teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 2,8 g 4-(4-hydroxyfenyl)-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu ve formě pevné krystalické látky o teplotě tání 140 °C.

1-(4-methoxyfenyl)-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat způsobem, popsáním v příkladu 13.

P ř í k l a d 15

Na teplotu přibližně 210 °C se 4 hodiny zahřívá roztok 2,8 g 4-(2-methoxyfenyl)-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu v 80 ml 1,2,4-trichlorbenzenu. Roztok se odpaří dosucha za sníženého tlaku 0,13 kPa při teplotě 40 °C a získaný odparek se rozpustí v 50 ml methylenchloridu a získaný roztok se vlije na vrchol sloupce o průměru 2 cm s obsahem 60 g oxidu křemičitého. Pak se sloupec promývá nejprve 200 ml směsí methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a odpovídající eluát se odloží. Pak se sloupec dále vymývá 450 ml směsí methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a odpovídající eluát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Vzniklý odparek se nechá překrystalizovat ze 75 ml acetonitrilu, čímž se získá 1,8 g výsledného 1-(2-methoxyfenyl)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 186 °C.

4-(2-methoxyfenyl)-2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat tak, že se postupuje způsobem podle příkladu 9, avšak vychází se z míchaného roztoku 4,6 g 1-(2-methoxyfenyl)-3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-propinu a z 15 ml kyseliny octové, k níž se předem přidá 25 ml kyseliny sírové. Pak se směs dále míchá ještě 30 minut při teplotě místnosti. Pak se směs rozetře s isopropyléterem, čímž se jako výsledný produkt získá celkem 2,8 g 2-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-4-(4-methoxyfenyl)-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 147 °C.

1-(2-methoxyfenyl)-3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-propin je možno získat způsobem, popsáním v příkladu 9, s tím rozdílem, že se vychází z roztoku 20,6 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu v roztoku ve 200 ml ethyléteru, k němuž se přidá roztok 38,4 g 4-(4-methylbenzyl)-piperazinu ve 150 ml tetrahydrofuranu. Směs se zfiltruje a získaný roztok se v průběhu 30 minut přidává při teplotě přibližně -70 °C k roztoku 2-(2-methoxyfenyl)-ethynyllithia, který se získá tak, že se v průběhu 20 minut přidá při teplotě přibližně -70 °C roztok 126 ml butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M k roztoku 29,5 g 2-methoxy-beta, beta-dibromstyrenu ve 300 ml tetrahydrofuranu. Tímto způsobem se získá celkem 30,6 g 1-(2-methoxyfenyl)-3-(4-methoxyfenylimino)-3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-propinu o teplotě tání 83 °C.

P ř í k l a d 16

Celkem 11 hodin se zahřívá na teplotu přibližně 210 °C roztok 12,4 g 2-[4-(4-ethoxykarbonylbenzyl)-1-piperazinyl]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu ve 250 ml 1,2,4-trichlorbenzenu. Pak se směs odpaří dosucha za sníženého tlaku 0,13 kPa při teplotě přibližně 40 °C a takto získaný odparek se rozpustí ve 250 ml methylenchloridu a vzniklý roztok se vlije na vrchol sloupce o průměru 6 cm s obsahem 400 g oxidu křemičitého. Pak se sloupec promývá nejprve 2 litry methylenchloridu a odpovídající eluáty se odloží. Pak se sloupec dále promývá 5 litry směsí methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a takto získaný eluát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Odparek se nechá překrystalovat ze 120 ml methanolu, čímž se získá celkem 5,7 g 3-[4-(4-ethoxykarbonylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinonu o teplotě tání 129 °C.

2-[4-(4-ethoxykarbonylbenzyl)-1-piperazinyl]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-on je možno získat způsobem, který byl popsán v příkladu 9 s tím rozdílem, že se vychází ze 135 ml kyseliny sírové a z míchaného roztoku 21,4 g 3-[4-(4-ethoxykarbonylbenzyl)-piperazinyl]-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenylpropinu v 80 ml kyseliny octové. Po rozetření s isopropyléterem se tímto způsobem získá celkem 12,4 g 2-[4-(4-ethoxykarbonylbenzyl)-1-piperazinyl]-4-fenyl-1-azaspiro[4,5]-1,3,6,9-dekatetraen-8-onu o teplotě tání 199 °C.

3-[4-(4-ethoxykarbonylbenzyl)-1-piperazinyl]-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenylpropin je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 31,4 g N-(dichlormethylen)-p-anisidinu ve 200 ml tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře přidá při teplotě přibližně 15 °C v průběhu 15 minut roztok 38,2 g 4-ethoxykarbonylbenzylpiperazinu ve 250 ml tetrahydrofuranu a pak se směs dále míchá ještě hodinu při teplotě přibližně 20 °C. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací. Takto získaný roztok se přidá v průběhu 30 minut při teplotě přibližně -70 °C k roztoku fenylethynyllithia, ve 200 ml tetrahydrofuranu, tento roztok se získá tak, že se uvede do reakce při teplotě přibližně -70 °C 64,1 g fenylacetyleny, rozpuštěného ve 200 ml tetrahydrofuranu se 385 ml roztoku n-butyllithia v hexanu o koncentraci 1,6 M. Směs se nechá reagovat celkem 1 a půl hodiny při teplotě -70 °C, pak ještě 2 hodiny při teplotě -20 °C a pak se nechá zteplat na teplotu přibližně 20 °C. Pak se směs odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Získá se odparek, který se smísí se 700 ml destilované vody a získaný roztok se 4krát extrahuje vždy 500 ml methylenchloridu.

Organické frakce se slíjí a pak se promyjí 500 ml destilované vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, pak se roztok zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Takto získaný odparek se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu a vzniklý roztok se vlije do 2 kg oxidu křemičitého ve sloupci o průměru 8 cm. Pak se sloupec vymývá 1 litrem methylenchloridu, pak 1 litrem směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a odpovídající eluáty se odloží. Pak se sloupec dále promývá 15 litry směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a odpovídající eluát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Tímto způsobem se získá 21,4 g 3-[4-(4-ethoxykarbonylbenzyl)-1-piperazinyl]-3-(4-methoxyfenylimino)-1-fenylpropinu ve formě hnědé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,36$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, při níž se jako rozpouštědlo použije směs methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 96:4.

P ř í k l a d 17

K míchané suspenzi 1,2 g 3-[4-(4-ethoxykarbonylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinonu, připravené způsobem, popsáným v příkladu 16 a 30 ml ethylalkoholu se v dusíkové atmosféře přidá při teplotě přibližně 20 °C a v průběhu 5 minut roztok 0,2 g hydroxidu draselného ve 3 ml destilované vody. Pak se reakční směs zahřívá 4 hodiny na teplotu 60 °C. Po zchlazení výsledného roztoku se přidá 10 ml vodného roztoku hydroxidu draselného o koncentraci 1 N, roztok se třikrát promyje celkovým množstvím 150 ml methylenchloridu. Organické fáze se slíjí, vysuší se síranem hořečnatým, sfiltrují a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Vzniklý odparek se rozpustí v 5 ml methylenchloridu a roztok se vlije do sloupce s obsahem 40 g oxidu křemičitého, sloupec má průměr 1 cm. Pak se sloupec promývá nejprve 2,5 l směsi cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 50:50 a takto získaný eluát se odloží. Pak se sloupec dále promývá 1 litrem methanolu a odpovídající eluát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Po překrystalování z 2-methyl-2-butanolu se tímto způsobem získá 0,6 g 3-[4-(4-karboxybenzyl)-1-piperazinyl]-1-fenyl-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinonu ve formě draselné soli.

$R_f = 0,30$ při chromatografii na tenké vrstvě oxidu křemičitého, jako rozpouštědlo se použije směs chloroformu a methanolu v objemovém poměru 98:2.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky ve volné formě nebo ve formě adičních solí s kyselinami nebo ve formě se zásadami, přijatelnými z farmaceutického hlediska, a to buď v čisté formě nebo společně s jakoukoliv jinou látkou, rovněž přijatelnou z farmaceutického hlediska, ať již inertní nebo rovněž mající fyziologický účinek. Prostředky s obsahem sloučenin obecného vzorce I, vyrobených způsobem podle vynálezu je možno podávat perorálně, parenterálně nebo rektálně.

Z pevných farmaceutických prostředků, vhodných pro perorální podání je možno uvést zejména tablety, pilulky, prášky, zejména v želatinových kapslích (nebo v oplatkách) nebo granula. V těchto farmaceutických prostředcích je sloučenina, vyrobená způsobem podle vynálezu smíšena s jedním nebo větším počtem inertních nosičů nebo ředidel, jako jsou škrob, celulóza, sacharóza, laktóza nebo oxid křemičitý. Tyto farmaceutické prostředky mohou také obsahovat jiné látky, například kluzná činidla jako stearan hořečnatý nebo mastek, barvivo, povlak (dražé) nebo lak.

Z kapalných prostředků určených pro perorální podání je možno užít roztoky, suspenze, emulze, sirupy a elixíry, přijatelné z farmaceutického hlediska s obsahem inertních ředidel jako jsou voda, ethanol, glycerol, rostlinné oleje nebo parafinový olej. Tyto prostředky mohou rovněž obsahovat ještě další látky kromě ředidel, například zvláčňovadla, sladidla, zahušťovadla, aromatické látky nebo stabilizátory.

Sterilní prostředky pro parenterální podání mohou s výhodou být vodné nebo nevodné povahy a může jít zejména o roztoky, suspenze nebo emulze. Jako rozpouštědlo nebo nosné prostředí je možno v tomto případě použít vodu, propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, zejména olivový olej, organické estery, vhodné pro injekční účely, například ethyloleát nebo jiná vhodná organická rozpouštědla. Tyto prostředky rovněž mohou obsahovat pomocné látky, zejména zvláčňovadla, látky, zajišťující isotonické prostředí, emulgátory, dispergační činidla a stabilizační činidla. Sterilizaci těchto prostředků je možno uskutečnit různým způsobem, například aseptickou filtrací, včleněním sterilizačních činidel, ozářením nebo zahříváním. Tyto prostředky je rovněž možno připravit ve formě pevných sterilizovaných prostředků, které jsou určeny k rozpuštění těsně před použitím ve sterilním injekčním prostředí.

Prostředky, určené pro rektální podání jsou zejména čípky nebo také kapsle pro rektální podání, tyto prostředky mohou kromě účinných látek, vyrobených způsobem podle vynálezu obsahovat pomocné látky, jako například kakaové máslo, semisyntetické glyceridy nebo polyethylenglykoly.

Při použití v lidském lékařství jsou sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu vhodné zejména k léčbě psychických poruch a zvláště k léčbě psychóz, například schizofrenie nebo delirantních stavů. Dávka účinných látek obecného vzorce I závisí na požadovaném účinku, na době trvání léčby a na dalších faktorech a obvykle se pohybuje v rozmezí 25 až 250 mg denně při perorálním podání u dospělého, dávku je možno podat najednou nebo rozděleně.

Je samozřejmé, že dávka se stanoví jako ve všech ostatních případech také s ohledem na věk, hmotnost nemocného a na všechny další běžně sledované faktory.

V následujících příkladech bude uvedeno složení některých prostředků pro perorální a injekční podání s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu.

P ř í k l a d A

Obvyklým způsobem je možno připravit tablety s obsahem 25 mg účinné látky ze směsi následujícího složení:

3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-	
1-fenyl-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinon	25 mg
škrob	60 mg
laktóza	50 mg
stearan hořečnatý	2 mg

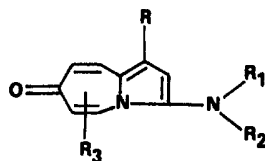
P ř í k l a d B

Obvyklým způsobem je možno připravit injekční roztok s obsahem 25 ml účinné látky ze směsi následujícího složení:

3-[4-(4-methylbenzyl)-1-piperazinyl]-1-	
-fenyl-7H-pyrrolo-[1,2-a]-7-azepinon	25 mg
vodný roztok kyseliny methansulfonové	
o koncentraci 0,1 N	1,23 ml
injekční rozpouštědlo do	12,5 ml

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby nových derivátů pyrrolo-[1,2-a]-azepinonu obecného vzorce I



(I)

kde

R_3 znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

A)

R znamená fenylothioskupinu,

 R_1 a R_2

tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány, piperazinový zbytek, substituovaný alkylovým zbytkem nebo alkenylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku,

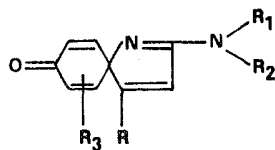
B)

R znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou a

 R_1 a R_2

tvoří s atomem dusíku, na něž jsou vázány, piperazinový nebo homopiperazinový kruh, substituovaný alkenylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku nebo benzylovým zbytkem, popřípadě substituovaným atomem halogenu, alkylovým zbytkem nebo trifluormethylovou skupinou,

příčemž alkylové zbytky a části jiných zbytků obsahují, není-li uvedeno jinak, 1 až 4 atomy uhlíku a mají přímý nebo rozvětvený řetězec, jakož i solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se zahřívá na teplotu 190 až 250 °C sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde

R, R₁, R₂ a R₃ mají svrchu uvedený význam,

načež se takto získaný produkt izoluje a popřípadě se převede na svou sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.