



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

254998
(11) (B2)

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

- (22) Přihlášeno 20 03 84
(21) (PV 5529-86.T)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 03 83
(477008) Spojené státy americké
(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-(piperazinyl-, popřípadě homopiperazinyl)alkanů

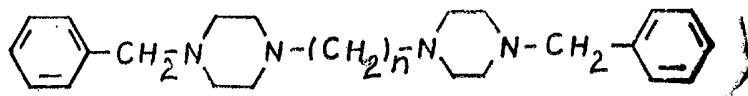
1

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

2

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

Z dosavadního stavu techniky jsou známy sloučeniny obecného vzorce

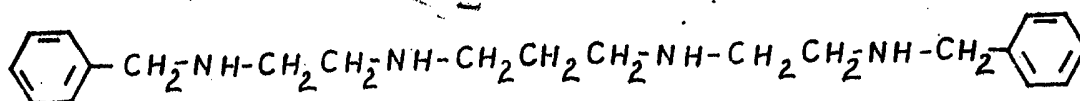


v němž

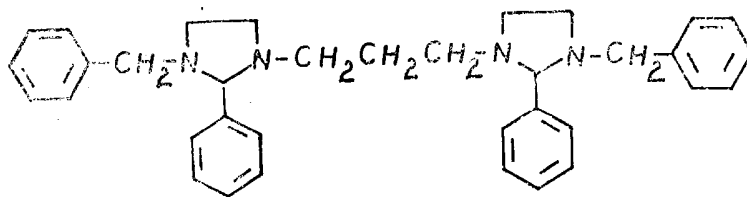
n znamená jedno z čísel 2, 6, 8, 9 nebo 10, které popsali S. Chiavarelli, P. Mazzeo, F. Costa a A. M. Russo v Farmaco, Ed. Sci. 20,

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

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

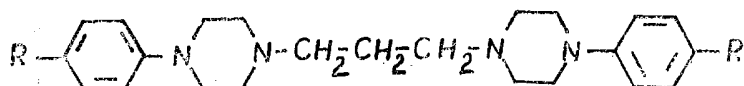


a



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

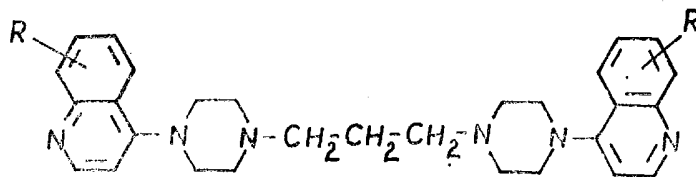


v němž

R znamená vodík, alkylovou skupinu nebo halogen.

Také zde chybí jakékoli údaje o účinku těchto sloučenin.

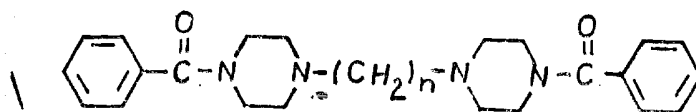
V belgickém patentovém spisu č. 633 453 se popisují sloučeniny obecného vzorce



v němž

R znamená halogen nebo alkoxy skupinu, které mají antimalarický účinek, anthelmintický účinek a účinek proti amébám.

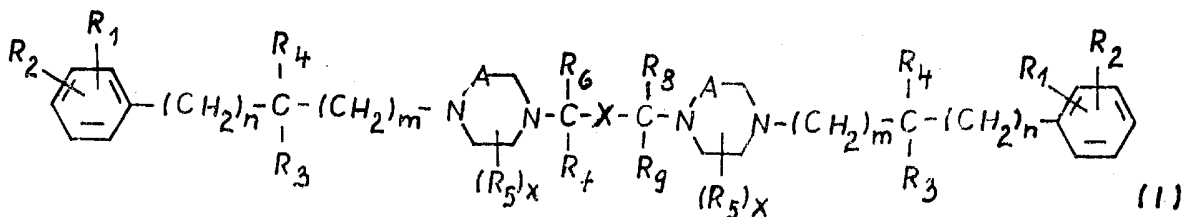
Konečně popisují M. J. Dorokhova, V. A. Chernow, S. M. Minakova, O. Y. Tikhonova a A. N. Zamskaya, Khim.-Farm. Zh., **10**, 36 (1976), [C. A. **85**, 78 079] sloučeniny obecného vzorce



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-(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 acetoxyskupinu,

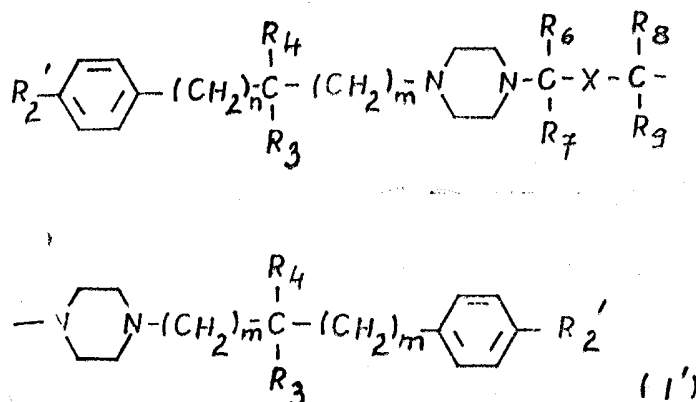
R₃ znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

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



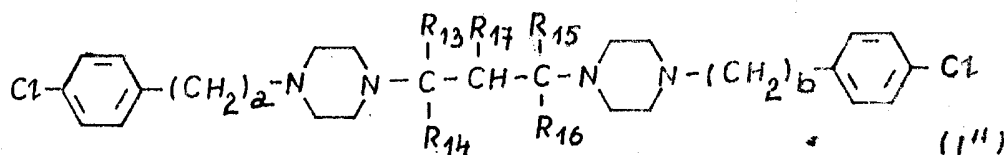
ve kterém

symboly R₂', které jsou stejné nebo navzájem rozdílné, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, alkoxykupinu 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,



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

methylovou skupinu na atomech uhlíku piperazinového 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 alkýlenový řetězec s 1 až 2 atomy uhlíku, který je popřípadě substitován hydroxyskupinou, a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami.

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

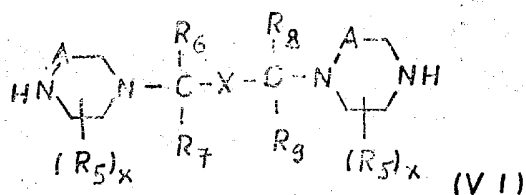
R₆, R₇, R₈ a R₉ jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

X znamená alkýlenový řetězec s 1 až 2 atomy uhlíku, který je popřípadě substitován hydroxyskupinou, jakož i jejich fyziologicky použitelné adiční soli s kyselinami.

Zvláště výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I''

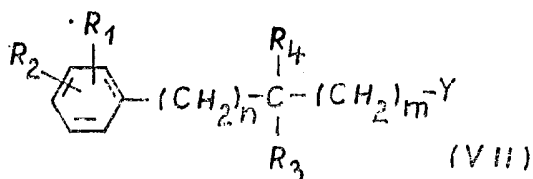
a a b znamenají číslo 1, 2, 3 nebo 4, jakož i jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami.

Podle tohoto vynálezu se nové bis-(piperaziny-, popřípadě homopiperaziny-)alkany obecného vzorce I připravují tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI



v němž

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, A, X a x mají shora uvedený význam,
působí sloučeninou obecného vzorce VII



v němž

R₁, R₂, R₃, R₄, n a m mají shora uvedený význam,

Y znamená reaktivní skupinu, jako například chlor, brom, jod, aktivovanou esterovou skupinu či hydroxyskupinu.

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 přidavkem 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 zname-

nají společně oxoskupinu, působením obvyklých hydrogenačních činidel, jako hydridu sodnaboritého.

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

Sloučeniny obecného vzorce VI se popisují v britském patentovém spisu č. 480 358 a Khim.-Farm. Zh. 10, 36 (1976), referováno v C. A. 85, 78 079.

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]-propan-tetrahydrochlorid,

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

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

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

1,3-bis-[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-chlorbenzylhydryl)-1-piperazinyl]propan-dihydrochlorid-dihydrát,

1,3-bis-[4-fenacyl-1-piperaziny]propan-tetrahydrochlorid-monohydrát,

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

1,3-bis-(4-fenethyl-1-piperaziny]propan-dihydrochlorid-dihydrát,

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

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

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

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl-2,5-dimethyl-1-piperaziny]propan-tetrahydrochlorid-dihydrát,

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

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

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

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

1,3-bis-[4-(3-chlorbenzyl)-1-piperaziny]propan-dihydrochlorid-dihydrát,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-homopiperaziny]-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-chlor-3-trifluormethylbenzyl)-1-piperaziny]propan-tetrahydrochlorid

Směs 11,5 g 3-chlor-4-trifluormethylbenzylchloridu, 5,3 g 1,3-bis-(1-piperaziny]propanu, 50 g ethanolu a 7,0 g triethylaminu se zahřívá 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs zahustí ve vakuu, ke zbytku se přimísí 150 ml vody a směs se pětkrát extrahuje vždy 100 ml etheru. Spojené etherické extrakty se třikrát promyje vždy 100 ml 1M roztoku uhličitane sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se až do vzniku 6,8 g žlutého oleje. Tento olej se rozpustí ve 100 ml hexanu a roztok se zfiltruje. Filtrát se třikrát extrahuje vždy 20 ml 2% vodného roztoku octové kyseliny, přičemž se žádaný produkt objevuje ve 2. a 3. extraktu [sledováno chromatografií na tenké vrstvě].

Tyto extrakty se spojí, zalkalizují se silně 2N roztokem hydroxidu sodného a provede se extrakce 100 ml směsí etheru a hexanu (1:1). Extrakt se vysuší bezvodým uhličitane draselným a potom se rozpouštědlo odpaří. Zbýlý olej (2,6 g) se rozpustí v 10 ml methanolu. Po přidání 30 ml etheru nasyceného chlorovodíkem se získá bílá sraženina. Přidá se dalších 50 ml etheru a sraženina se odfiltruje a překrystaluje se z methanolu. Získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 265 až 268 °C (nad 250 °C rozklad).

Příklad 2

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

Směs 10 g 4-chlorfenylethylchloridu, 5,3 gramu 1,3-bis-(1-piperaziny]propanu, 50 g ethanolu a 7,0 g triethylaminu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Potom se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a ke zbytku po odpaření se přidá 150 ml vody. Výsledná směs se extrahuje etherem (5 × 100 ml) a spojené extrakty se promyje 1M roztokem uhličitane sodného (3 × 100 ml).

Výsledný etherický roztok se třikrát extrahuje vždy 300 ml 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Vodný extrakt se zalkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje třikrát vždy 200 ml etheru. Etherický extrakt se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se, filtrát se odpaří a odpa-

rek se překrystaluje z heptanu za vzniku 1,3-bis-[4-(4-chlorfenylethyl)-1-piperazinyl]propanu ve formě bílého krystalického produktu (teplota tání 87 až 88 °C).

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladech 1 a 2, se rovněž připraví sloučeniny, které jsou uvedeny v následujících příkladech.

Příklad 3

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

Produkt se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 261 až 274 °C (rozklad).

Příklad 4

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

Po překrystalování z heptanu se sloučenina uvedená v názvu získá ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 85 až 86,5 °C.

Příklad 5

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

Sloučenina se získává ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 101 až 103 °C.

Příklad 6

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 250 až 265 °C.

Příklad 7

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 228 až 237 °C (rozklad).

Příklad 8

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 222 až 250 °C (rozklad).

Příklad 9

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 228 až 232 °C.

Příklad 10

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 194 až 204 °C.

Příklad 11

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 233 až 240 °C.

Příklad 12

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 210 až 225 °C.

Příklad 13

Monohydrát 1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1,8-dioxopropan-dihydrochloridu

Sloučenina se získá ve formě slabě nažloutlých krystalů.

Teplota tání: 199 až 206 °C.

Příklad 14

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 87 až 88 °C.

Příklad 15

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 236 až 246 °C (rozklad).

Příklad 16

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 204 až 214 °C.

Příklad 17

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 86 až 87 °C.

Příklad 18

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

Sloučenina se získá ve formě bílých jehlic.

Teplota tání: 245 až 251 °C (rozklad).

Příklad 19

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 251 až 255 °C.

Příklad 20

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 245 až 252 °C (rozklad).

Příklad 21

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 248 až 257 °C (rozklad).

Příklad 22

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 245 až 246 °C (rozklad).

Příklad 23

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 237 až 243 °C.

Příklad 24

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů, které po překrystalování z vodného ethanolu tají při 218 až 224 °C (za rozkladu).

Příklad 25

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

Po překrystalování ze směsi ethanolu a vody se uvedená sloučenina získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 213 až 217 °C (rozklad).

Příklad 26

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

Sloučenina se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 102 až 105 °C.

Příklad 27

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

Po překrystalování ze směsi ethanolu a

vody se uvedená sloučenina získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 207 až 218 °C.

Příklad 28

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

Sloučenina se získá z etherického roztoku vysrážením nadbytku etherického chlorovodíku a překrystalováním z ethanolu ve formě bílých krystalů.

Příklad 29

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

Sloučenina se získá v krystalické formě.

Příklad 30

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

Sloučenina se získá v krystalické formě.

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 na 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.

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

HL:

leukocyty lidí obohacené basofilními buňkami

Jako klinicky používané srovnávací látky (standard) sloužily:

theofyllin a
dinatrium-cromoglycate (DSCG)

Tabulka

Sloučenina z příkladu číslo	Inhibiční účinek na uvolňování mediátoru		
	RPMC	IC ₅₀ (μm)* GPBL	HBL
3	3	40	2
4	80	20	3
13	10	50	3
14	NT	10	0,7
22	0,5	9	0,7
theofyllin	> 1 000	200	400
DSCG	—	—	> 1 000

Poznámka:

* 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, parenterálně, rektálně, nebo inhalací. Uvedené sloučeniny se při-

tom 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 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,
laktózu,
glukózu,
sacharózu,
celulózu,
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 kapalné farmaceutické nosné látky jsou představeny:

ethylalkoholem,
glycerinem,
roztokem chloridu sodného,
vodou,
propylenglykolem nebo
roztokem sorbitolu,
ke kterým se mohou přidávat aromatizující
příslady 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 isotonickém stavu.

Dále se mohou přidávat zahušťovadla, 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 vhodné množství, nebo v pevné formě nebo ve formě koncentráty, 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 pudru k vdechování, a to buď samotné nebo v kombinaci s inertní nosnou látkou, například s

laktózou. 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 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 prednison a adrenergetika, jako ACTH.

Pro místní aplikaci na kůži, do nosu nebo do očí se mohou sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu vyskytovat také ve formě mastí, krému, lotionu, gelu, aerosolu nebo roztoku. Topické roztoky pro aplikaci do nosu a do očí mohou navíc kromě sloučenin podle vynálezu obsahovat vhodné pufry, bakteriostatika, 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 bakteriostatik 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 bakteriostatiky.

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 mí-

sí obvyklým způsobem s vhodnými farmaceutickými 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 pevné formě. Pro injekční roztoky se výhodně používá voda, která obsahuje takové stabilizátory, pomocná rozpouštědla nebo/a pufry, které se obvykle používají pro injekční roztoky.

Jako přídavné látky tohoto typu lze jmenovat například:

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

komplexotvorná činidla, jako je například ethylendiamintetraoctová kyselina,

antioxidační prostředky, jako 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,
laktóza,
mannitol,
methylcelulóza,
mikrokrystalická 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, prášků nebo mastí. V těchto případech se uvedené sloučeniny mísí například s fyziologicky snášitelnými ředidly nebo s obvyklými mastovými 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 31

Tablety

Tableta obsahuje následující složky:

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

Výroba:

Jednotlivé složky se smísí obvyklým způsobem a ze získané směsi se lisováním připraví tablety o hmotnosti 0,91 g. Každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad 32

Mast

Mast obsahuje následující složky:

	díly
1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)- -1-piperazinyl]-2-hydroxy- propan	2,000
dýmavá kyselina chlorovo- díkova	0,011
dvojsířičitan sodný	0,050
směs cetylalkoholu a sterylalkoholu (1:1)	20,000
bílá vaselina	5,000
syntetický bergamotový olej	0,075
destilovaná voda do	100,000

Výroba:

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

Příklad 33

Aerosol určený pro inhalaci:

Aerosol sestává z následujících složek:

	díly
1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-1,3-dioxo-propan-dihydrochlorid-mono-hydrát	1,00
sójový lecitin	0,20
hnací směs (freon 11, 12 a 14)	do 100,00

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 34

Injekční roztok:

Injekční roztok sestává z následujících složek:

	díly
1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]propan-dihydrochlorid	5,0
dvojsířičitan sodný	1,0
sodná sůl ethylendiamin-tetraoctové kyseliny	0,5
chlorid sodný	8,5
dvakrát destilovaná voda	do 1 000,0

Výroba:

Jednotlivé složky se rozpustí v dostatečném množství dvakrát destilované vody, ten-

to 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 35

Roztok pro topické použití (oční nebo nosní kapky):

Roztok sestává z následujících složek:

	díly
1,3-bis-[4-(4-chlorbenzyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropan-tetrahydrochlorid sekundární fosforečnan sodný	0,020
primární fosforečnan sodný	0,758
chlorid sodný	0,184
polyvinylalkohol	0,365
benzalkoniumchlorid	3,500
destilovaná voda	0,010
	do 1 000,000

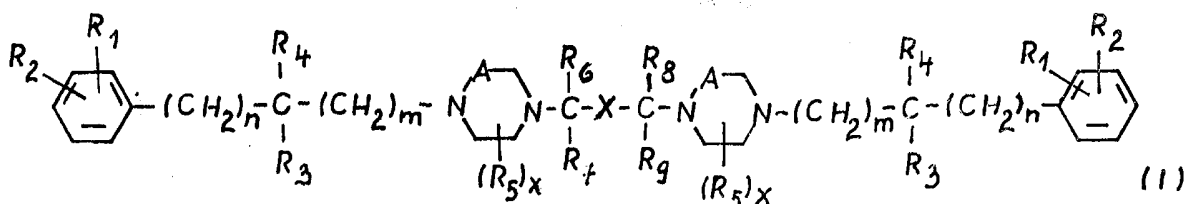
Výroba:

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 31 až 35 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, methylo-

vou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu, fluoru, trifluor-methylovou skupinu nebo acetoxyskupinu,

R₃ znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu,

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

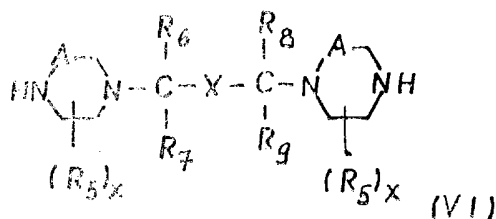
x znamená číslo 1 až 4,

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

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

X znamená alkylenový řetězec s 1 až 2 atomy uhlíku, který je popřípadě substituo-ván hydroxyskupinou,

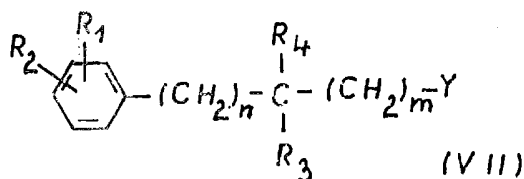
a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI



ve kterém

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, A, X a x mají shora uvedené významy,

se sloučeninou obecného vzorce VII



ve kterém

R₁, R₂, R₃, R₄, m a n mají shora uvedené významy,

Y znamená reaktivní skupinu, jako například chlor, brom, jod, aktivovanou estero-vou skupinu či hydroxyskupinu, načež se popřípadě 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 VI a VII 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 VI a VII, 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 VI a VII, 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 VI a VII 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 VI a VII za vzniku 1,3-bis-[4-(3/4-chlorfenyl)propyl]-1-piperazinyl]propanu a jeho fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami.