

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(18)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244849

(11) (88)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 295/18

/22/ Přihlášeno 25 04 84
/21/ PV 1217-85
/32//31//33/ Právo přednosti od 28 04 83
/P 33 15 424.4/ Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 14 08 87

(72) Autor vynálezu

SCHÖNAFINGER KARL dr., ALZENAU; BEYERLE RUDI dr., FRANKFURT/M.;
SCHINDLER URSULA dr., MÖRFELDEN-WALLDORT; MARTORANA PIERO dr.,
BAD HOMBURG; NITZ ROLF-EBERHARD dr., FRANKFURT/M. /NSR/

(73) Majitel patentu

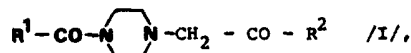
CASELLA AKTIENGESSELLSCHAFT, FRANKFURT/M. /NSR/

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

1

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

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



v němž

R^1 znamená fenylovou skupinu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, methoxykarbonylovou skupinou, atomem fluoru, atomem chlóru, atomem bromu monosubstituovanou fenylovou skupinu, dichlorfenylovou skupinu, methoxykupinou nebo/a methylkarbonyloxyskupinou disubstituovanou nebo trisubstituovanou fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, furylovou skupinu, p-chlorfenoxymethylovou skupinu,

R^2 znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, morfolinoskupinu, piperidinoskupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, pyrrolidin-1-ylovou skupinu, diethanolaminoskupinu, skupinu $-NH/CH_2/n-R^3$, skupinu $-NH/CH_2/m-R^4$ nebo 2- R^3 -karbonyl/pyrrolidin-1-ylovou skupinu,

244849

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

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

n znamená číslo 2 nebo 3,

m znamená číslo 1 nebo 2,
jakož i jejich adičních sloučenin s kyselinami.

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

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

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

Symbol R^2 znamená výhodně aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, morfolinoskupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, pyrrolidin-1-ylovou skupinu, diethanolaminoskupinu, skupinu $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{R}^3$, $-\text{NH}/\text{CH}_2/\text{m}-\text{R}^4$ nebo 2- R^3 -karbonyl/pyrrolidin-1-ylovou skupinu, přičemž R^3 a R^4 mají výhodně následující významy:

R^3 znamená hydroxyskupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a

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

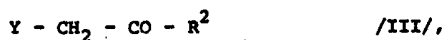
Zcela zvláště výhodně znamená symbol R^1 4-methoxyfenylovou skupinu a R^2 znamená morfolinoskupinu.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční sloučeniny s kyselinami vyrábějí tím, že se na piperazid obecného vzorce II



v němž

R^1 má shora uvedený význam,
působí sloučeninou obecného vzorce III



v němž

R^2 má shora uvedený význam a

Y znamená atom halogenu, zejména atom chloru, skupinu $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$, skupinu $-\text{OSO}_2$ -fenyl nebo o-tosylovou skupinu,

načež se popřípadě vzniklá adiční sůl s kyselinou převede o sobě známým způsobem na volnou sloučeninu vzorce I, popřípadě ve volné formě vzniklá sloučenina se popřípadě o sobě známým způsobem převede na adiční sůl s kyselinou.

Postup podle vynálezu představuje chemický analogický postup. Tento postup se výhodně provádí ve vhodném inertním rozpouštědle. Vhodnými rozpouštědly jsou například alkoholy, zejména alkoholy s 1 až 6 atomy uhlíku, jako například methanol, ethanol, isopropylalkohol a n-propylalkohol, isobutylalkohol, sek.butylalkohol a terc.butylalkohol, n-pentylalkohol, isopentylalkohol, sek. pentylalkohol, terc.pentylalkohol, n-hexylaikohol, cyklopentanol, cyklohexanol; ethery, zejména ethery se 2 až 8 atomy v molekule, jako například diethylether, methylethylether, di-n-propylether, diisopropylether, methyl-n-butylether, ethylpropylether, di-n-butylether, tetrahydrofuran; 1,4-dioxan-1,2-dimethoxyethan, bis-beta-methoxyethylether; polyethery, jako například polyethylenglykoly s molekulovou hmotností až asi 600; oligoethylenglykoldimethylethery, jako například pentaglym; glykoly a parciálně etherifikované glykoly, jako například ethylenglykol, propylenglykol, trimethylenglykol, ethylenglykolmonomethylether, ethylenglykolmonoethylether, diethylenglykolmonoether; ketony, zejména ketony se 3 až 10 atomy uhlíku v molekule, jako například aceton, methylethylketon, methyl-n-propylketon, diethylketon, 2-hexanon, 3-hexanon, di-n-propylketon, diisopropylketon, di-isobutylketon, cyklopentanon, cyklohexanon, benzofenon, acetofenon; alifatické ulovodíky, jako například nízkovroucí a vysokovroucí petrolethery; aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen-*o*-, *m*- a *p*-xylen, pyridin; halogenované alifatické nebo aromatické uhlovodíky, jako například methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, ethylenchlorid, chlorbenzen, dichlorbenzen; nitrily, jako například acetonitril; amidy, jako například dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, hexamethyltriamid fosforečné kyseliny; sulfoxidy, jako například dimethylsulfoxid; voda. Používat se mohou také směsi různých rozpouštědel.

Reakce se při všech reakčních stupních provádí zpravidla při teplotě místnosti. Podle reaktivity reakčních složek však může být také vhodné provádět reakci za chlazení popřípadě za nižších teplot nebo při zvýšené teplotě, například až při teplotě varu použitého rozpouštědla nebo použité směsi rozpouštědel pod zpětným chladičem. Reakční teplota se v mnoha případech pohybuje mezi -10 °C a 25 °C, výhodně mezi 0 °C a 20 °C.

Pokud jde o vysokou reakční rychlost a vysoký výtěžek, pak je zpravidla výhodné přidávat při reakci, při které se odštěpuje sloučenina HY, bázi jakožto prostředek, který váže kyselinu.

Vhodnými bázemi tohoto typu jsou například uhličitany alkalických kovů, jako uhličitany sodný nebo uhličitany draselný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako hydrogenuhličitany sodný nebo organické aminy, zejména terciární organické aminy, jako pyridin, nebo terciární alifatické aminy se 3 až 9 atomy uhlíku, jako trimethylamin, triethylamin, tri-n-propylamin.

Při výrobě sloučenin vzorce I se výchozí složky používají obvykle v přibližně ekvimolárním množství. Jestliže výchozí amin má působit také jako činidlo, které váže kyselinu, pak se takový amin používá v nadbytku. Tento nadbytek může být až například 10molární nebo ještě vyšší. Zpracování reakčních směsí se provádí obvyklými postupy.

Výchozí látky obecných vzorců II a III, které se používají při výrobě sloučenin obecného vzorce I, jsou známy nebo se mohou snadno vyrábět podle postupů známých pro příslušnou skupinu sloučenin.

Vhodné piperazidy vzorce II se mohou snadno připravovat reakcí piperazinu s acylačním činidlem obecného vzorce



v němž

X znamená atom halogenu, skupinu $-O-CO-R^1$. přičemž R^1 má shora uvedený význam, alkoxy- skupinu, hydroxyskupinu, podle známých postupů.

Vhodnými piperazidy vzorce II jsou například následující sloučeniny:

piperazid benzoové kyseliny,
piperazid 2-methoxybenzoové kyseliny,
piperazid 3-methoxybenzoové kyseliny,
piperazid 4-methoxybenzoové kyseliny,
piperazid 2,3-dimethoxybenzoové kyseliny,
piperazid 3,4-dimethoxybenzoové kyseliny,
piperazid 2-chlorbenzoové kyseliny,
piperazid 3-chlorbenzoové kyseliny,
piperazid 4-chlorbenzoové kyseliny,
piperazid nikotinové kyseliny,
piperazid 2-thiofenkarboxylové kyseliny,
piperazid 3-thiofenkarboxylové kyseliny,
piperazid 2-furankarboxylové kyseliny,
piperazid 3-furankarboxylové kyseliny,
piperazid 4-chlorfenoxycetové kyseliny,
piperazid isonikotinové kyseliny,
piperazid 3,4,5-trimethoxybenzoové kyseliny,
piperazid 3,4-dichlorbenzoové kyseliny,
piperazid 2-fluorbenzoové kyseliny,
piperazid 3-fluorbenzoové kyseliny,
piperazid 4-fluorbenzoové kyseliny,
piperazid 2-brombenzoové kyseliny,
piperazid 3-brombenzoové kyseliny,
piperazid 4-brombenzoové kyseliny,
piperazid 2-chlorbenzoové kyseliny,
piperazid 3-chlorbenzoové kyseliny,
piperazid 4-chlorbenzoové kyseliny,
piperazid 4-terc.butylbenzoové kyseliny,
piperazid 4-methoxybenzoové kyseliny.

Vhodnými acylačními činidly obecného vzorce R^1-CO-X jsou například následující sloučeniny:

benzylchlorid,
2-, 3- nebo 4-methoxybenzoylchlorid,
2,3-, 2,4- nebo 3,4-dimethoxybenzoylchlorid,
2-, 3- nebo 4-chlorbenzoylchlorid,
methylester nikotinové kyseliny,
2- a 3-thenoylchlorid,
2- a 3-furoylchlorid,
4-chlorfenoxycetylchlorid,
benzoové kyseliny,
methylester benzoové kyseliny,
anhydrid benzoové kyseliny,
chlorid isonikotinové kyseliny,
3,4,5-trimethoxybenzoylchlorid,
3,4-dichlorbenzoylchlorid,

2-, 3-, 4-fluorbenzoylchlorid,
 2-, 3- nebo 4-brombenzoylchlorid,
 4-terc.butylbenzoylchlorid,
 4-methoxykarbonylbenzoylchlorid.

Acylační činidla vzorce $R^1\text{-CO-X}$ se mohou snadno syntetizovat postupy známými pro výrobu halogenidů kyseliny, zejména chloridů kyseliny, esterů karboxylových kyselin nebo anhydridů karboxylových kyselin.

Vhodnými výchozími sloučeninami vzorce III jsou například následující sloučeniny:

methylamid,
 ethylamid,
 n-propylamid,
 isopropylamid,
 dimethylamid,
 diethylamid,
 di-n-propylamid,
 di-n-butylamid,
 N-methyl-N-m-propylamid,
 benzylamid,
 methylbenzylamid,
 morfolid,
 pyrrolidid,
 N-methylpyrrolidid,
 N-methylpiperazid,
 diethanolamid,
 2-/methoxy/ethylamid,
 3-/methoxy/propylamid,
 2-/methoxykarbonyl/pyrrolidid,
 2-aminokarbonylpyrrolidid,
 diethylaminoethylamid,
 dimethylaminopropylamid,
 methylaminoethylamid,
 3,4-dimethoxyfenylethylamid,
 4-methoxybenzylamid,
 pyrid-3-ylmethylamid,
 pyrid-2-ylmethylamid chlor-, brom-, mesyloxy-, fenylsulfonyloxy- nebo p-tosyloxyoctové kyseliny.

Výchozí sloučeniny vzorce III se mohou vyrábět například acylací aminu obecného vzorce



v němž

R^2 má shora uvedený význam,
 s chloracetylchloridem podle známých postupů.

Jako příklady aminů obecného vzorce HR^2 lze uvést následující sloučeniny:

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

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

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

Výhodné jsou adiční soli s kyselinami, které jsou přijatelné z farmakologického hlediska. Adiční soli s kyselinami se vyrábějí obvyklým způsobem sloučením složek, účelně ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle. Při syntéze sloučenin vzorce I mohou v důsledku zpracování vznikat nejdříve adiční soli s kyselinami.

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

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

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

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

Léčiva se mohou aplikovat perorálně, například ve formě pilulek, tablet, lakovaných tablet, dražé, granulí, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, sirupů, emulzí nebo suspenzí nebo aerosolových směsí. Aplikace se může provádět také rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například formou injekčních roztoků, nebo perkutánně, například ve formě mastí nebo tinktur.

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

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

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

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

Takovýmito dalšími terapeuticky účinnými látkami jsou například:

blokátory beta-receptorů, jako například Propranolol, Pindolol, Metoprolol; antianginózní prostředky, jako například Carbochromen; Molsidomin; uklidňující prostředky, jako například deriváty barbiturové kyseliny, 1,4-benzodiazepiny a Meproamat; diuretika, jako například Chlorothiazid; prostředky k tonizaci srdce, jako například digitalové přípravky; prostředky ke snižování krevního tlaku, jako například Hydralazin, Dihydralazin, Prazosin; Clonidin, alkaloidy rauwolfie; prostředky ke snižování obsahu tuku v krvi, jako například Bezafibrat, Fenofibrat; prostředky k profylaxi trombózy, jako například Phenprocoumon.

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

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

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

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

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

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

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

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

Jako minimální účinná dávka MED se označuje ta dávka přípravku, která vykazuje statisticky významný účinek ve srovnání se skopolaminem. Zvířata ošetřená účinnou dávkou přípravku a skopolaminu vykazují dlouhou dobu setrvání stejně jako zvířata, která nebyla ošetřena

skopolaminem, zatímco zvířata, kterým byla podána kontrolní injekce a skopolamin vykazují krátkou dobu setrvání. Ke srovnání byl určován MED pro Piracetam.

Při popsaném testu bylo dosaženo následujících výsledků:

sloučenina podle příkladu provedení	MED /mg/kg p.o./
2, 24, 25	3
27	menší než 30
3, 6, 7, 9, 10, 20, 21, 22	30
Piracetam /ke srovnání/	100

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

P ř í k l a d 1

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

a/ 6 g /2-/aminokarbonyl/pyrrolididu chloroctové kyseliny, 7 g /4-anisoyl/piperazinu a 4,4 g uhličitanu draselného se míchá po dobu 2 hodin v 50 ml dimethylformamidu při teplotě 50 °C. Reakční směs se zahustí a zbytek se vyjme 100 ml vody.

K vodnému roztoku se přidá uhličitán draselný a opakovaně se roztok vytřepává s methylenchloridem. Organická fáze skýtá po vysušení a po zahuštění olejovitý zbytek, který při roztírání s ethylacetátem ztuhne. Pevný produkt se odfiltruje a znovu se promyje ethylacetátem.

Teplota tání 149 až 150 °C.

Analýza:

vypočteno 61,0 % C, 7,0 % H, 15,0 % N, 17,1 % O;

nalezeno 60,9 % C, 7,0 % H, 15,2 % N, 17,0 % O.

b/ /2-/aminokarbonyl/pyrrolidid chloroctové kyseliny, který je potřebný jako výchozí látka, se vyrobí následujícím způsobem:

11,4 g prolinamidu a 10,1 g triethylaminu se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu. Při teplotě 30 °C se přikape 11,3 g chloracetylchloridu a potom se reakční směs míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Po zahuštění ve vakuu se zbytek rozpustí ve 150 ml vody a získaná směs se dvakrát extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu.

Organická fáze se vysuší síranem sodným a methylenchlorid se odstraní na rotační odparce. Zbytek se překrystaluje z isopropanolu.

Teplota tání 136 až 137 °C.

Analýza:

vypočteno 44,1 % C, 5,8 % H, 18,6 % Cl, 14,7 % N,

nalezeno 44,0 % C, 5,6 % H, 18,5 % Cl, 15,0 % N,

vypočteno 16,8 % O;

nalezeno 16,8 % O.

P ř í k l a d 2

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

Ke směsi 22 g N-/4-methoxybenzoyl/piperazinu, 15,2 g uhličitanu draselného a 200 ml toluenu se přikape roztok 15,4 g morfolidu chloroctové kyseliny v 50 ml toluenu při teplotě místnosti.

Potom se reakční směs zahřívá za míchání 6 hodin k varu pod zpětným chladičem a za hora-
ka se zfiltruje. Z filtrátu se při ochlazení vyloučí bezbarvé krystaly.

Výtěžek 23,5 g.

Teplota tání 148 až 149 °C.

Elementární analýza:

vypočteno 62,2 % C, 12,1 % N, 7,3 % H, 18,4 % O;

nalezeno 62,0 % C, 12,2 % N, 7,2 % H, 18,3 % O.

N-/4-methoxybenzoyl/piperazin, který se používá jako výchozí látka, se získá reakcí
1 mol piperazinu s 0,5 mol chloridu anýzové kyseliny v ledové kyselině octové ve formě
viskózního oleje.

Morfolid chloroctové kyseliny, který se používá jako výchozí látka, se získá reakcí
2 mol morfolinu s 1 mol chloracetylchloridu v toluenu ve formě bezbarvého oleje.

Podobným způsobem jako je popsán v příkladu 1 a 2 se dají rovněž připravit sloučeniny
uvedené v následujících příkladech. V těchto příkladech je přitom vedle teploty tání ve
ve stupních Celsia syntetizované sloučeniny uvedeno rovněž rozpouštědlo, ve kterém se reakce
provádí, reakční teplota ve °C a výtěžek v % teorie.

P ř í k l a d 3

Amid /4-benzoyl/piprazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání 204 až 206 °C

Rozpouštědlo: dimethylformamid

Reakční teplota: 80 °C

Výtěžek: 63 % teorie.

P ř í k l a d 4

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

Teplota tání: 178 až 179 °C

Rozpouštědlo: chlorbenzen

Reakční teplota: 90 °C

Výtěžek: 71 % teorie

P ř í k l a d 5

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

Teplota tání: 89 až 91 °C

Rozpouštědlo: dimethylsulfoxid

Reakční teplota: 100 °C

Výtěžek: 67 % teorie.

P ř í k l a d 6

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

Teplota tání: 167 až 168 °C.

Reakční teplota: 110 °C

Rozpouštědlo: toluen

Výtěžek: 59 % teorie.

P ř í k l a d 7

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

Teplota tání: 163 až 164 °C.

Rozpouštědlo: ethylenglykoldimethylether

Reakční teplota: 80 °C

Výtěžek: 84 % teorie.

P ř í k l a d 8

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

Teplota tání: 102 až 104 °C

Rozpouštědlo: chlorbenzen

Reakční teplota: 100 °C

Výtěžek: 90 % teorie

P ř í k l a d 9

N-methylpiperazid /4-/4-chlorfenoxycetyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 101 až 102 °C.

Rozpouštědlo: dibutylether

Reakční teplota: 80 °C

Výtěžek: 83 % teorie.

P ř í k l a d 10

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

Teplota tání: 201 až 203 °C

Rozpouštědlo: chlorbenzen

Reakční teplota: 120 °C

Výtěžek: 61 % teorie.

P ř í k l a d 11

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

Teplota tání: 199 až 200 °C.

Rozpouštědlo: ethanol

Reakční teplota: 80 °C

Výtěžek: 70 % teorie.

P ř í k l a d 12

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

Teplota tání: olej

Rozpouštědlo: isopropylalkohol

Reakční teplota: 80 °C

Výtěžek: 77 % teorie.

P ř í k l a d 13

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

Teplota tání: olej

Rozpouštědlo: butanol

Reakční teplota: 90 °C

Výtěžek: 84 % teorie.

P ř í k l a d 14

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

Teplota tání: 98 až 101 °C.

Rozpouštědlo: voda

Reakční teplota: 80 °C

Výtěžek: 67 % teorie.

P ř í k l a d 15

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

Teplota tání: 213 až 215 °C

Rozpouštědlo: dioxan

Reakční teplota: 70 °C

Výtěžek: 72 % teorie.

P ř í k l a d 16

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

Teplota tání: 187 až 189 °C

Rozpouštědlo: terc.butylalkohol

Reakční teplota: 80 °C

Výtěžek: 91 % teorie.

P ř í k l a d 17

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

Teplota tání: 137 až 149 °C

Rozpouštědlo: bis-beta-methoxyethylether

Reakční teplota: 100 °C

Výtěžek: 53 % teorie.

P ř í k l a d 18

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

Teplota tání: 150 až 152 °C

Rozpouštědlo: ethylenglykol

Reakční teplota: 100 °C

Výtěžek: 88 % teorie.

P ř í k l a d 19

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

Teplota tání: 235 až 238 °C.

Rozpouštědlo: toluen

Reakční teplota: 110 °C

Výtěžek: 80 % teorie.

P ř í k l a d 20

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

Teplota tání: 135 až 137 °C.

Rozpouštědlo: toluen

Reakční teplota: 110 °C

Výtěžek: 78 % teorie.

P ř í k l a d 21

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

Teplota tání: rozklad od 70 °C

Rozpouštědlo: acetonitril

Reakční teplota: 65 °C

Výtěžek: 60 % teorie.

P ř í k l a d 22

2-methoxykarbonylpyrrolidid /4-/4-methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny

Teplota tání: 87 až 89 °C

Rozpouštědlo: dimethylformamid

Reakční teplota: 100 °C

Výtěžek: 59 % teorie.

P ř í k l a d 23

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

Teplota tání: 135 až 137 °C

Rozpouštědlo: aceton

Reakční teplota: 60 °C

Výtěžek: 69 % teorie.

P ř í k l a d 24

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

Teplota tání: 176 až 178 °C.

Rozpouštědlo: toluen

Reakční teplota: 110 °C

Výtěžek: 77 % teorie.

P ř í k l a d 25

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

Teplota tání: 245 °C

Rozpouštědlo: isopropylalkohol

Reakční teplota: 80 °C

Výtěžek: 58 % teorie.

P ř í k l a d 26

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

Teplota tání: 236 až 238 °C.

Rozpouštědlo: ethanol

Reakční teplota: 80 °C

Výtěžek: 83 % teorie.

P ř í k l a d 27

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

Teplota tání: 227 až 230 °C.

Rozpouštědlo: isopropylalkohol

Reakční teplota: 80 °C

Výtěžek: 81 % teorie.

P ř í k l a d 28

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

Teplota tání: 105 až 106 °C.

Rozpouštědlo: toluen

Reakční teplota: 110 °C

Výtěžek: 75 % teorie.

V následujících příkladech se popisují farmaceutické přípravky, přičemž místo morfolidu /4-/methoxybenzoyl/piperazin-1-yl/octové kyseliny, který se zde používá jako účinná látka, se může používat také některé další účinné látky vyráběné podle tohoto vynálezu.

P ř í k l a d 29

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

na 1 kapsli

morfolid /4-/methoxybenzoyl/pi-
parazin-1-yl/octové kyseliny

40 mg

směs triglyceridů frakcionovaná
z kokosového tuku
celkový obsah kapsle

na 1 kapsli

150 mg
190 mg

P ř í k l a d 30

Injekční roztok obsahující 10 mg účinné látky v 1 ml:

na 1 ml

morfolid /4-/methoxybenzoyl/-
piperazin-1-yl/octové kyseliny
chlorid sodný
voda pro injekční účely

10 mg
2,7 mg
do 1,0 ml

P ř í k l a d 31

Emulze obsahující 25 mg účinné látky na 5 ml:

na 100 ml

morfolid /4-/methoxybenzoyl/pipe-
razin-1-yl/octové kyseliny
neutrální olej
polyoxyethylenstearát
čistý glycerin
chuťová přísada
voda /demineralizovaná nebo
destilovaná/

0,5 g
podle potřeby
podle potřeby
0,2 až 2,0 g
podle potřeby
do 100 ml

P ř í k l a d 32

Rektální léková forma obsahující 15 mg účinné látky na 1 čípek:

na 1 čípek

morfolid /4-/methoxybenzoyl/pipe-
razin-1-yl/octové kyseliny
základová hmota pro přípravu čípků

15 mg
do 2 mg

P ř í k l a d 33

Tablety obsahující 30 mg účinné látky na 1 tabletu:

na 1 tabletu

morfolid /4-/methoxybenzoyl/pipera-
zin-1-yl/octové kyseliny
laktát /jemně mletý/
kukuřičný škrob /bílý/
laktóza
mikrokrytalická celulóza
polyvinylpyrrolidin
hořečnatá sůl stearové kyseliny
natriumkarboxymethylovaný škrob

30 mg
5 mg
150 mg
60 mg
50 mg
20 mg
2 mg
25 mg
342 mg

P ř í k l a d 34

Dražé obsahující účinnou látku vyráběnou postupem podle vynálezu a další terapeuticky účinnou látku:

na 1 dražé

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

P ř í k l a d 35

Dražé obsahující účinnou látku vyráběnou postupem podle vynálezu a další terapeuticky účinnou látku:

na 1 dražé

morfolid /4-/methoxybenzoyl/pipera-	
zin-1-yl/octové kyseliny	25 mg
Molsidomin	5 mg
laktóza	60 mg
kukuřičný škrob	90 mg
sekundární fosforečnan vápenatý	30 mg
rozpuštěný škrob	3 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	3 mg
koloidní kyselina křemičitá	4 mg
	<u>220 mg</u>

P ř í k l a d 36

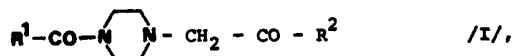
Kapsle, obsahující účinnou látku podle vynálezu a jednu další terapeuticky účinnou látku:

na 1 kapsli

morfolid /4-/methoxybenzoyl/piperazin-	
-1-yl/octové kyseliny	20 mg
Frazosin	5 mg
kukuřičný škrob	185 mg
	<u>210 mg</u>

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



v němž

R^1 znamená fenylovou skupinu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, methoxykarbonylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem mono-substituovanou fenylovou skupinu, dichlorfenylovou skupinu, methoxykupinou nebo/a methylkarbonyloxyskupinou disubstituovanou nebo trisubstituovanou fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, furylovou skupinu nebo p-chlorfenoxymethylou skupinu,

R^2 znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, morfolinoskupinu, piperidinoskupinu, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu, pyrrolidin-1-ylovou skupinu, diethanolaminoskupinu, skupinu $-NH/CH_2/n-R^3$, skupinu $-NH/CH_2/m-R^4$ nebo 2- R^3 -karbonylpyrrolidin-1-ylovou skupinu,

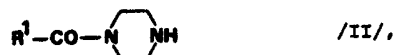
R^3 znamená hydroxyskupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků,

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

n znamená číslo 2 nebo 3,

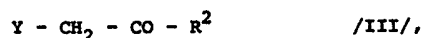
m znamená číslo 1 nebo 2,

jakož i jejich adičních sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se na piperazid obecného vzorce II



v němž

R^1 má shora uvedený význam,
působí sloučeninou obecného vzorce III



v němž

R^2 má shora uvedený význam a

Y znamená atom halogenu, skupinu $-OSO_2CH_3$, $-O-SO_2$ -fenylovou skupinu nebo $-O$ -tosylovou skupinu,

v inertním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel při teplotě od $-10^\circ C$ až do teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem, načež se popřípadě vzniklá adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu vzorce I, popřípadě se ve volné formě vzniklá sloučenina vzorce I případně převede na adiční sůl s kyselinou.

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

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