

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11)

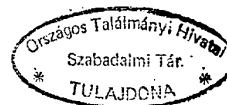
196196

Bejelentés napja: (22) 1986.04.28. (21) (1751/86)

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO,
C 07 D 295/08
A 61 K 31/495

Közzététel napja: (41) (12) 1988.05.30

Megjelent: (45) 1989.02.17.



Feltalálók: (72)

Tóth Edit, 23%, Törley József, 17%,
dr. Lapis Erzsébet, 3%, dr. Laszlovszky István, 3%,
dr. Groó Dóra, 3%, dr. Szporny László, 8%,
dr. Pálosi Éva, 16%, Hajdú István, 10%, Budapest,
Kiss Béla, 17%, Vecsés, HU

Szabadalmas: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár
Rt., Budapest, HU

(54) ELJÁRÁS ÚJ BENZHIDRIL-PIPERAZIN-SZÁRMA-
ZÉKOK ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓ-
GYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új I általános
képletű benzhidril-piperazin-származékok,
valamint gyógyászatilag elfogadható savaddi-
ciós sóik előállítására

- az I általános képletben

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ azonosak vagy különböző-
ek, és hidrogénatomot, halo-
génatomot, trihalogén-metil-,
1-4 szénatomos alkil-, vagy
1-4 szénatomos alkoxicsop-
portot jelentenek,

R₆ jelentése hidrogénatom vagy
1-4 szénatomos alkilcsoport

n jelentése 2 vagy 3 -.

196196

A találmány tárgya, eljárás új gyógyászati hatással rendelkező, általános képletű benzhidril-piperazin-származékok, valamint gyógyászati elfogadható savaddíciós sóik és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az I általános képletben

R ₁ és R ₂	hidrogénatom, halogénatom, trihalogén-metil-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport,
R ₃	hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxycsoport,
R ₄ és R ₅	hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, trifluor-metil-csoport,
R ₆	hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxycsoport,
n	jelentése 2 vagy 3.

Az I általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmazhatnak, és így különböző sztereoizomer formában létezhetnek. A találmány szerinti I általános képlettel jellemzett vegyületek tehát lehetnek bázisok, savaddíciós sók, racémátok, optikai izomerek és ezek keverékei, valamint szolvátjai pl. hidrátjai.

Az irodalom számos gyógyászati hatással rendelkező 1,4-diszubsztituált piperazin-származékot ismertet, melyben a piperazin egyik nitrogénatomja benzhidril-, illetve benzhidriloxi-alkil-csoporttal van helyettesítve, a másik nitrogén atomhoz pedig a legkülönbözőbb csoportok kapcsolódnak. Ilyen vegyületeket ismertetnek például az 523 899, 523 900-523 903 és 649 848 számú belga, a 8 202 636 számú holland, a 809 760 számú nagy-britanniai, a 2 719 246 és 2 755 752 számú német szövetségi köztársaságbeli, a 7 411 713 számú japán, a 6 906 642 számú délafrikai és a 3 178 422 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások.

A találmányunk szerinti I általános képletű vegyületek az ismert vegyületekből abban különböznek, hogy a benzhidril- és a benzhidril-oxi-alkilcsoportot egy molekulán belül tartalmazzák, az irodalom azonban egyetlen ilyen típusú vegyületet sem ismertet.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek és gyógyászati elfogadható sóik erős, szelektív, központi idegrendszeri dopaminerg hatással rendelkeznek, és mint ilyenek alkalmasak a dopaminerg rendszer degenerációja és/vagy hipofunkciója következtében előálló kóros állapotok, mint pl. bizonyos neuroendokrin megbetegedések, depresszió, "öregedés", parkinsonizmus, impotencia, stb. kezelésére.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek illetve sóik dopaminerg hatását egereken és patkányokon végzett "in vivo" kísérletekben tanulmányoztuk.

a) Lokomotoros aktivitás változás mérése

A dopaminerg anyagok az L-DOPA-val indukált hipermotilitást befolyásolják [Plotnikoff N. P. és munkatársai The Thyroid axis Drug and Behaviour, Raven Press, NY. 103-113 (1974)].

A vizsgálatokhoz 160-180 g-os himnann-wistar patkányokat használtunk. 5 állatból álló csoportokat 40 mg/kg Pargylinel [N-metil-N-(2-propinil)-benzilaminnal] kezeltünk intraperitonealisan, majd 60 perc múlva, a vizsgálandó anyagokat 0,5%-os tweenes szuszpenzióban adagoltuk orálisan 30 mg/kg-os dózisban. A kontroll csoportokat placeboval (0,5% tweenet tartalmazó desztillált vizes oldat 10 ml/kg) kezeltük. Az anyagok beadása után 30 perccel az állatok 100 mg/kg L-DOPA-t kaptak intraperitonealisan. Az állatok lokomotoros aktivitását kezelés után 3 órán át regisztráltuk VKI (Typ: UPAMS-01) ótcsatornás aktivitásmérővel. (A mérési idő alatt regisztráltuk az állatok aktív mozgásának idejét.) Az eredményeket a kontroll %-ában adjuk meg az I. táblázatban.

Rövidítések: n = állatszám
i. p.: intraperitonealis;
p. o.: orális
L-DOPA = L-β-3,4-dihidroxi-fenil-alanin
x ± SE = átlagérték + standard hiba

A táblázatban szereplő vegyületek:

- 30 A = 1-[3-[bisz(4-fluor-fenil)-metoxil]-propil]-4-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin
B = 1-[3-[(4-metoxi-fenil)-(3-trifluor-metil-fenil)-metoxil]-propil]-4-[(4-metoxi-fenil)-(3-trifluor-metil-fenil)-metil]-piperazin
35 C = 1-[3-[bisz(4-fluor-fenil)-metoxil]-propil]-4-[(2-klór-fenil)-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin
D = 1-[3-(difenil-metoxi)-propil]-4-[(2-klór-fenil)-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin
40 E = 1-[2-[bisz(4-fluor-fenil)-metoxi]-etil]-4-[(difenil-metil)-piperazin]
F = 1-[3-[bisz(4-fluor-fenil)-metoxi]-propil]-4-[(4-fluor-fenil)-fenil-metil]-piperazin
45 G = 1-[3-(difenil-metoxi)-propil]-4-[bisz(fluor-fenil)-metil]-piperazin
H = 1-[3-(difenil-metoxi)-propil]-4-[(fluor-fenil)-fenil-metil]-piperazin

B vegyület dimaleátsó, a többi vegyület dihidroklorid formájában került alkalmazásra.

I. táblázat

Vegyület	Dózis mg/kg p. o.	Lokomotoros aktivitás össz-mozgás/3 óra a kontroll %-ában	n
A	30	158 ± 8.8	15
B	30	158 ± 9.2	15
C	30	165 ± 9.8	15
D	30	193 ± 10.3	15
Placebos kontroll	-	100 ± 10.5	15

$\bar{x} \pm S. E. = 1986 \pm 208,5 \text{ sec.}$

Az eredményekből látható, hogy a találmány szerinti vegyületek az L-DOPA-val kiváltott hiperaktivitást szignifikánsan növelik, s mint ilyenek, dopamin-hiányos állapotokban jelentős hatással rendelkeznek.

b) Az 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) neurotoxikus hatásának gátlása.

Az MPTP-ről 1979-ben írták le, hogy a dopaminerg rendszer neuronjainak degenerációját okozza emberen és majmokon [lásd: Davis, G. C. és munkatársai, *Psychiat. Res.* 1, 249-254, (1979); Burris R. S. és munkatársai, *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 80, 4546-4550 (1983)], majd a vegyület szelektív dopaminerg károsító hatását egereken is kimutatták, [pl. Hallman H. és munkatársai, *Eur. J. Pharmacol.* 97, 133-136, (1984); Pileblad E. és munkatársai, *Neuropharmacol.* 24, 689-694 (1985)]. Az MPTP-vel, kísérleti állatokon létrehozott szelektív dopaminerg károsító hatás a humán dopaminerg rendszer degenerációs és hipofunkciós jellegű megbetegedésével analóg folyamatnak tekinthető és alkalmas modell olyan vegyületek vizsgálatára, melyek a terápiában a dopaminerg rendszer káros működésével kapcsolatos betegségek kezelésére szolgálhatnak [Bradbury, A. J. és munkatársai, *The Lancet* 1444-45, (1985); Przun - tek, H. és munkatársai, *Life Sci.* 37, 1195-1200 (1985)].

A vizsgálatokhoz 20-25 g-os, him, CFY egereket (LATI, Gödöllő) használtunk. A vegyületeket 1%-os Tween 80 oldatban homogenizáltuk és 0,1 mmól/kg-os dózisban a táblázatban megadott módon 1 órával az MPTP előtt adtuk az állatoknak. Az MPTP-t fiziológiai sóoldatban frissen feloldva 70 mg/kg-os dózisban szubkután adtuk az egereknek. Az állatokat az MPTP beadása után 72-96 óra múlva dekapitálással leöltük, az agyat gyorsan eltávolítottuk, jéghideg fiziológiai sóoldatban lehűtöttük és a striatumot kiboncoltuk, majd szárazjégen lefagyasztottuk.

A szövetek súlyát (fagyott állapotban) lemértük, 1 ml 0,4 N jéghideg, 0,5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -t, 0,25% Na_2EDTA -t és 100 ng N-metil-dopamin (belső standard a katechol-aminok meghatározásához) tartalmazó perklórsavban Ultra-Turrax készülékkel elhomogenizáltuk. A homogenizátumot 20 000 g-al centrifugáltuk 10 percig +4 °C-on, majd a felülúszóból 0,8 ml-t kivettünk. 20 mg aktivált Al_2O_3 hozzáadása után a pH-t 0,8 ml 0,5 M-os Tris oldattal 8-ra állítottuk és csöveket 20 percig rázattuk.

Az alumínium-oxidot ülepítettük, a felülúszót leszivattuk, majd 3x5 ml desztillált víz-

zel mostuk. Az alumínium-oxidon adszorbeálódott katechol-aminokat 1 ml 0,05 N perklórsavval eluláltuk. Az eluátum egy részletéből dopomint határoztunk meg nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel elektrokémiai detektálással: (Labor MIM OE-320 pumpa, 4x150 mm-es Nucleosil 5 C-18 analitikai és 4x20 mm-es Nucleosil 5 C-18 előtét oszlop, glassy-carbon munkaelektroddal és Ag/AgCl₂ referenciaelektroddal ellátott elektrokémiai detektor, Eltron potenciosztat, LKB 2110 két-csatornás rekorder, oxidációs potenciál: 600 mV, mobil fázis 0,1 M NaH_2PO_4 , 1 mM Na_2EDTA , 1 mM oktánszulfonsav, mely 8,5% acetonnitrilt tartalmaz, folyási sebesség 1 ml/perc).

Az alkalmazott módszerrel a striatum dopamin szintjének 50-60%-os csökkenése érhető el. Az MPTP indukált dopamin depléció védését a következőképpen számítottuk:

$$\text{gátlás \%} = \frac{(\text{vegyület} + \text{MPTP kezelet}) - (\text{MPTP kezelet})}{(\text{kontroll}) - (\text{MPTP kezelet})} \times 100$$

Referenciaanyagként trihexyphenidyl-hidrokloridot alkalmaztunk 10 mg/kg i. p. dózisban. Ez kevesebb, mint a 0,1 mmól/kg, de a 10 mg/kg-nál nagyobb dózisoktól az állatok elpusztultak.

Az eredményeket a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat

Vegyület	Dózis mól/kg	Adás módja	MPTP-vel indukált DA csök- kenés gátlás%	n
E	0.1	p. o.	100	7
F	0.1	i. p.	85	7
G	0.1	p. o.	59	7
H	0.1	p. o.	61	7
Trihexy- phenidyl- -HCl	-	i. p.	7	7

Fentiekből látható, hogy a találmány szerinti I általános képletű új vegyületek orálisan és/vagy intraperitoneálisan adva az állatoknak az MPTP-vel való kezelés előtt, nagymértékben vagy teljesen képesek kivédeni az MPTP neurotoxikus, dopamin-szint csökkenő hatását. A vegyületek kedvező, alacsony toxicitással rendelkeznek. Mindezek alapján a találmány szerinti új vegyületek értékes terápiás eszközt jelentenek mindazon kórképek befolyásolására, melyekben a dopaminerg rendszer degenerációja vagy más okok miatt, dopaminerg hipofunkció áll fenn.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületeket a következő eljárásokkal állíthatjuk elő:

a) egy II általános képletű vegyületet - e képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_6 jelentése a fenti és Y jelentése halogénatom, hidroxilcsoport, vagy egy -OM képletű csoport, ahol M jelentése alkálifém vagy egy -MgHlg képletű csoport, ahol Hlg jelentése halogénatom - egy III általános képletű piperazin-származékkal - a III általános képletben R_4 , R_5 és n jelentése a fenti és X jelentése halogénatom, hidroxilcsoport vagy egy -OM' képletű csoport, ahol M' alkálifém,

azzal a megszorítással, hogy

(1) X jelentése hidroxilcsoport vagy egy -OM' képletű csoport, ahol M' jelentése alkálifém, előnyösen lítium-, kálium-, vagy nátrium-atom, ha Y jelentése halogénatom, vagy

(2) X jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom, ha Y jelentése hidroxilcsoport, vagy

(3) X jelentése halogénatom, ha Y jelentése egy -OM képletű csoport, ahol M jelentése a fenti -

reagáltatunk, vagy

b) egy IV általános képletű vegyületet - ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_6 és n jelentése a fenti, Z jelentése alkil- vagy aril-szulfonil-oxocsoport, vagy halogénatom - egy V általános képletű benzhidril-piperazinnal - ahol R_4 és R_5 jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

c) egy VI általános képletű vegyületet - e képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_6 és n jelentése a fenti - egy VII általános képletű benzhidril-halogeniddel - ahol R_4 , R_5 és Hlg jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

d) egy VIII általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , és n jelentése a fenti - redukálunk, és

kívánt esetben az a-d/ eljárások bármelyike szerint előállított terméket szervesen vagy szerves savakkal savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy ha a terméket savaddíciós sója alakjában kapjuk, kívánt esetben a megfelelő bázissá alakítjuk és kívánt esetben a szabad bázis más savaddíciós sóját képezzük.

A kiindulási anyagok ismertek vagy az irodalomból ismert eljárásokkal analóg módon állíthatók elő.

A II általános képletű vegyületek - ebben a képletben Y jelentése hidroxilcsoport vagy egy MgHlg képletű csoport, ahol Hlg halogénatomot jelent - például a megfelelő karbonil-vegyületből szintetizálhatók Grignard-reagenssel történő reakciójukkal, például M. S. Kharasch és munkatársai [Grignard reactions of nonmetallic substances Ed., Prentice-Hall Inc. 138-143 (1954)] módszere szerint. A II általános képletű alkoholátok a megfelelő alkoholokból nyerhetők például alkálifémmel, alkálifém-hidriddel, -amiddal stb. való reakciójuk útján a Honben-Weyl: Metho-

den der Organischen Chemie VI/2 6-34 (1963) irodalmi helyen közölt módszerek szerint. A II és VII általános képletű benzhidril-halogenidek, például K. E. Hamlin és munkatársai [J. Am. Chem. Soc. 71, 2731-4 (1949)] és R. Baltzly és munkatársai [J. Org. Chem. 14, 775-82 (1949)] módszerével állíthatók elő.

A III általános képletű alkoholok és halogenidek például az 523 899 sz. belga szabadalmi leírás (Chemical Abstracts. 53: 18 071 i) szerint szintetizálhatók a VII általános képletű benzhidril-halogenidek és 1-(2-hidroxi etil)-, vagy 1-(3-hidroxi-propil)-piperazin reakciója, majd a kapott alkoholok tionil-halogeniddel való reakciója után. A III általános képletű alkoholátok a fenti ismert módon állíthatók elő.

A IV általános képletű vegyületekhez például Sugasawa és munkatársai [Org. Synthesis 33, 11 (1953)] módszere szerint juthatunk. A IV általános képletű vegyületeket pl. a megfelelő alkoholokból is előállíthatjuk alkil-szulfonil-halogeniddel, pl. metanszulfonil-kloriddal, vagy aril-szulfonil-halogeniddel pl. 4-metil-benzolszulfonil-kloriddal való reakciójuk útján.

Az V és VI általános képletű monoszubsztituált piperazinok úgy állíthatók elő, hogy a feleslegben alkalmazott piperazint a VII illetőleg a IV általános képletű halogén-vegyületekkel reagáltatjuk, például a 3 178 422 sz. (Chemical Abstracts. 63: 4313 e) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint.

A VIII általános képletű savamidok például a II általános képletű alkoholátok és IX általános képletű piperazin-származékok - ahol R_4 , R_5 , n és Hlg jelentése a fenti - reakciójával állíthatók elő az a) eljárás szerint. A IX általános képletű vegyületekhez az V általános képletű benzhidril-piperazinok acilezésével juthatunk. Az acilezést pl. 2-klór-acetil-kloriddal vagy 3-bróm-propionil-kloriddal végezhetjük inert szerves oldószerben, savmegkötő szer jelenlétében pl. a 3 041 341 sz. (Chemical Abstracts. 57: 13 778 c) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint.

A találmány szerinti a) eljárás egy előnyös módja szerint egy olyan II általános képletű vegyületet - ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_6 jelentése a fenti és Y jelentése egy -OM képletű csoport, ahol M jelentése a már megadott - vízmentes, a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben egy olyan III általános képletű piperazin-származékkal reagáltatunk, melyben R_4 , R_5 és n jelentése a fenti, és X jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom. Oldószerként pl. alifás vagy aliciklusos étereket, így etil-étert, tetrahydrofuránt, dioxánt, alifás vagy aromás szénhidrogéneket, így n-hexánt, ligoint, benzolt, toluolt, xilolt vagy dimetil-szulfoxidot, hexametil-foszforamidot vagy a fenti oldószerkelegyét alkalmazhatjuk. A

reakciót előnyösen inert gázatmoszférában pl. nitrogénben vagy argonban végezzük.

Ha az alkalmazott II általános képletű vegyületben Y jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom és az alkalmazott III általános képletű vegyületben X jelentése egy -OM' képletű csoport - ahol M' alkálifém-előnyösen lítium-, kálium- vagy nátrium-atomot képvisel - a reakciókörülményeket a fentiekben leírtak szerint választjuk meg.

Abban az esetben, ha Y és X valamelyike hidroxilcsoport és a másik halogénatom, a reakciót előnyösen a reakcióban felszabaduló sav megkötésére alkalmas szeretlen vagy szerves bázis pl. alkálifém-karbonátok vagy piridin, trietil-amin, stb. jelenlétében végezzük, de alkalmazhatjuk savmegkötőként a III általános képletű vegyület feleslegét is. A reakció inert szerves oldószerben, de oldószer nélkül is végrehajtható.

Ha mind Y, mind X jelentése hidroxilcsoport, a kondenzációt előnyösen az éterképzésnél szokásos szeretlen vagy szerves savak vagy savanyú sóik, pl. kénsav, p-toluolszulfonsav, nátrium-hidrogén-szulfát stb. jelenlétében végezzük, atmoszferikus vagy csökkentett nyomáson és a keletkező vizet, azeotróposan kidesztilláljuk a rendszerből. Oldószerként alifás vagy aromás szénhidrogéneket pl. n-heptánt, toluolt, xilolt, alifás vagy aliciklusos étereket pl. di(n-butil)-étert, dioxánt, különböző oldódást elősegítő oldószereket pl. kisszénatomszámú alifás savamidokat, vagy ezek elegyét alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti b) eljárás értelmében egy IV általános képletű vegyületet, ahol a szubsztituensek jelentése a már megadott, előnyösen mezilátja, tozilátja, bromidja, vagy kloridja formájában reagáltatunk az V általános képletű benzhidril-piperazinnal. A reakciót célszerűen inert szerves oldószerben, valamely, a reakcióban felszabaduló sav megkötésére alkalmas bázis jelenlétében hajtjuk végre. Oldószerként szénhidrogéneket pl. ligroint, benzolt, toluolt, xilolt, halogénezett szénhidrogéneket, pl. kloroformot, étereket pl. di(n-butil)-étert, dioxánt, alkoholokat, pl. etanolt, észtereket pl. etil-acetátot savamidokat, pl. dimetil-formamidot, ketonokat pl. acetont, metil-izobutil-ketont, stb. vagy a felsorolt oldószerek elegyét alkalmazhatjuk. Savmegkötőként szeretlen vagy tercier szerves bázisokat, pl. alkálifém-karbonátokat, -hidroxidokat, trietil-amint, piridint vagy az V általános képletű benzhidril-piperazin főlegét alkalmazhatjuk. Ha savmegkötőként tercier-szerves bázist vagy magát az V általános képletű vegyületet használjuk, ezek egyszersmind oldószerül is szolgálhatnak. A reakciót 20 °C és az oldószerek forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük, adott esetben katalizátor jelenlétében. Katalizátorként pl. alkálifém-jodidokat alkalmazhatunk.

A találmány szerinti c) eljárás értelmében a VI általános képletű monoszubsztituált piperazinokat a VII általános képletű benzhidril-halogenidekkel, előnyösen benzhidril-kloridokkal vagy bromidokkal a b) eljárásnál leírt körülmények között reagáltatjuk.

A d) eljárás egy előnyös módja szerint a VIII általános képletű amidokat valamely alumínium-komplexszel pl. lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk. A redukciót inert szerves oldószerben, pl. alifás vagy gyűrűs éterekben, így dietil-éterben, tetrahidrofuranban, stb. vagy ezek keverékében, közömbös gázatmoszférában pl. nitrogénben vagy argonban végezzük, majd a képződött komplexet hidrolizáljuk.

Az I általános képletű vegyületeket adott esetben savaddíciós sóvá alakíthatjuk önmagában ismert módszerek szerint. Savaddíciós sók előállítására szeretlen vagy szerves savakat alkalmazhatunk, pl. hidrogén-halogenideket, így pl. sósavat, hidrogén-bromidot stb., kénsavat, foszforsavat, hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, oxálsavat, glikolsavat, maleinsavat, fumársavat, borostyánkősavat, borkősavat, aszkorbinsavat, citromsavat, almasavat, szalicilsavat, tejsavat, benzoetsavat, fahéjsavat; aszparaginsavat, glutaminsavat, N--acetil-aszparaginsavat, N-acetil-glutaminsavat, alkil-szulfonsavakat, mint pl. a metánszulfonsavat, aril-szulfonsavakat, mint pl. a p-toluolszulfonsavat, stb.

A sóképzést pl. úgy végezhetjük, hogy az I általános képletű vegyület hőzömbös oldószerrel pl. etanollal készült oldatához adjuk a megfelelő savat, és a sót előnyösen valamely vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel, így pl. dietil-éterrel kicsapjuk.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyászati készítménnyé alakítjuk. A gyógyszerkészítményt orálisan, rektálisan és/vagy parenterálisan adagolhatjuk. Orális adagoláshoz a készítményt tablettá, draszté vagy kapszula formájában állíthatjuk elő. Orális készítmények előállításához töltőanyagként pl. tejcukor vagy keményítő használhatók. Kötő- vagy granuláló anyagként például zselatint, karboxi-metil-cellulóz-nátriumot, metil-cellulózt, polivinil-pirrolidon, vagy keményítőcsírít alkalmazhatunk. Szétesést elősegítő anyagként elsősorban burgonyakeményítőt vagy mikrokristályos cellulózt adagolunk, de használhatunk ultraamilopektint vagy formaldehid-kazeint stb. is. Antiadhezív és csúsztató anyagként talkumot, kolloidális kovasavat, sztearint, kalcium- és magnézium-sztearátot stb. alkalmazhatunk.

A tablettát például nedves granulálással, majd azt követő préssel állíthatjuk elő. Az összekevert ható- és töltőanyagokat, valamint adott esetben a szétesést elősegítő adalék egy részét a kötőanyagok vizes, alkoholos, vagy vizes-alkoholos oldatával megfelelő berendezésben granuláljuk, majd a granulátumot megszáritjuk. Ezután a száritott

granulátumhoz keverjük az egyéb szétesést elősegítő, csúszató és antiadhéziós segédanyagokat, majd a keveréket tablettává préseljük. Adott esetben az adagolás megkönnyítésére a tablettát osztórovátkával látjuk el. A tablettákat a hatóanyag és alkalmas segédanyagok keverékéből közvetlenül préseléssel is előállíthatjuk. A tablettát kívánt esetben a gyógyszerkészítésnél általánosan használt védő-, ízesítő-, illetve színezőanyagok, mint pl. cukor, cellulóz-számazékok (metil-, vagy etil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz-nátrium stb.) poli(vinil-pirrolidon) kalcium-foszfát, kalcium-karbonát, élelmiszer-színezékek, élelmiszerfestéklakkok, aroma-anyagok, vasoxid-pigmentek stb. felhasználásával drázsírozhatjuk.

Kapszula előállítása esetén a ható- és segédanyagok keverékét kapszulába töltjük.

Rektális adagoláshoz a készítményt kúp formájában állítjuk elő. A kúp a hatóanyagot kívül vivőanyagmasszát, un. adeps pro suppositorit tartalmaz. Vivőanyagként növényi zsíradékot, így például keményített növényi olajokat, 12-18 szénatomos zsírsavak trigliceridjeit, előnyösen Witepsol néven védjegyzett vivőanyagként használhatunk. A hatóanyagot a megolvasztott vivőanyag-masszába homogénnel eloszlatjuk, és öntési eljárással kúpokot készítünk.

Parenterális adagoláshoz a készítményt injekció formájában állítjuk elő. Injekciós oldat előállításánál a hatóanyagokat adott esetben oldás közvetítők, mint pl. polioxietilén-szorbilán-monolaurát-, monooleát, vagy monosztearát (Tween 20, Tween 60, Tween 80) jelenlétében desztillált vízben, és/vagy különböző szerves oldószerekben, így pl. glikol-éterekben oldjuk. Az injekciós oldat ezen kívül különböző segédanyagokat, és pedig konzerváló szereket, így például benzilalkoholt, p-hidroxi-benzoosav-metil-, vagy -propilésztert, benzalkónium-kloridot vagy fenil-mercuri-borátot stb. továbbá antioxidánsokat, így pl. aszkorbinsavat, tokoferolt, nátrium-piroszulfátot és adott esetben helyi érzéstelenítőt mint pl. lidokaint tartalmazhat. A találmány szerinti hatóanyagot tartalmazó injekciós oldatot az ampullába töltés előtt szűrjük, majd töltés után sterilizáljuk.

A napi adagok a beteg állapotától, a kezelendő rendellenességtől függenek és felnőtteknél 5-200 mg az alkalmas dózis orális adagolás esetén.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy igényünket a példákra korlátoznánk.

1. példa

1-(2-[bisz(4-Fluor-fenil)-metoxi]-etil)-4-(difenil-metil)-piperazin

6,6 g 4,4'-difluor-benzhidrol és 0,9 g 80%-os olajos nátrium-hidrid diszperzió 26,5 ml vízmentes toluolos szuszpenzióját argon atmoszférában, keverés közben 15 percig visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd 9,5 g 1-(2-klór-etil)-4-(difenil-metil)-piperazin 30 ml vízmentes toluollal készült oldatát csepegtetjük hozzá, és a reakció eleget további 2 órán át forraljuk. Lehűtés után vizet adunk hozzá és a fázisokat elválasztjuk. A toluolos oldatot vízzel mossuk, vízmentes kálium-karbonáton szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk eluálószerként kloroformot alkalmazva. A megfelelő frakciók bepárlása után a maradékot etanolból kristályosítjuk. A címbe szereplő vegyület olvadáspontja 112-113 °C. Hozam: 32,6%.

A bázis elemvizsgálata a $C_{27}H_{32}F_2N_2O$ képletre számítva:

számított: C 77,08%; H 6,47%; F 7,62%;
N 5,62%;
talált: C 77,12%; H 6,55%; F 7,58%;
N 5,67%;

A sósavas só leválasztásához a bázist vízmentes éterben oldjuk és sósavas étert adunk hozzá pl. 2,5-3 értékig. A kristályt szűrjük, éterrel mossuk, szárítjuk. A dihidroklorid só olvadáspontja: 185-187 °C.

2. példa

1-(3-[1-(2,5-Dimetil-fenil)-1-fenil-propoxi]-propil)-4-(difenil-metil)-piperazin

20 ml fenil-magnézium-bromid 1,5 mólos éteres oldatához nitrogén atmoszférában keverés közben hozzácsöpögtetjük 2',5'-dimetil-propiofenon 25 ml vízmentes éterrel készült oldatát és reakcióelegyet 1 órán át forraljuk. Ezután 9,8 g 1-(3-klór-propil)-4-(difenil-metil)-piperazin 50 ml vízmentes xilollal készült oldatát csepegtetjük hozzá, az étert kidesztilláljuk és a reakcióelegyet további 3 órán át forraljuk. Lehűtés után vizre öntjük, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, majd vizes sósav-oldattal extraháljuk. A savas extraktumot vizes ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és éterrel kirázzuk. Az éteres oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kloroform-metanol eleggyel eluálva tisztítjuk, n-hexánból átkristályosítjuk. A bázis olvadáspontja 108-110 °C. Hozam: 68,5%. Elemvizsgálata a $C_{37}H_{44}N_2O$ képletre számítva (bázis):

számított: C 83,41%; H 8,33%; N 3,00%;
talált: 83,60%; 8,51%; 3,11%;

A bázis éteres oldatához éteresmaleinsav-oldatot adunk, a kivált csapadékot szűrjük, szárítjuk. A di-(hidrogén-maleát) só olvadáspontja 138-140 °C.

3. példa

1-[3-(Difenil-metoxi)-propil]-4-[(2-klór-fenil)-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin

7,4 g benzhidril-bromidot és 21,8 g 1-(3-hidroxi-propil)-4-[(2-klór-fenil)-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazint nitrogén atmoszférában 160-170 °C-on tartunk fél órán át, majd 90-100 °C-ra hűtjük és vízre öntjük. A vizes fázist benzollal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes kálium-karbonáton szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket szilikagél oszlopon benzol:kloroform 4:1 arányú elegyével eluálva tisztítjuk, majd n-hexánból átkristályosítjuk. A címben szereplő vegyület olvadáspontja 98-99 °C.

Elemanalízis a $C_{33}H_{34}ClFN_2O$ képletre számítva (bázis):

számított: C 74.91%; H 6.48%; Cl 6.70%;

F 3.59%; H 5.29%;

talált: C 75.00%; H 6.55%; Cl 6.55%;

F 3.61%; H 5.3%;

A bázis dihidrokloridját vízmentes éteres oldatából sósavas étterrel választjuk le, a kristályokat szűrjük, szárítjuk. A dihidroklorid olvadáspontja 120-123 °C. Hozam: 61,0%.

4. példa

1-[3-[bisz(4-Fluor-fenil)-metoxi]-propil]-4-(difenil-metil)-piperazin

10,4 g 1-[3-[bisz(4-fluor-fenil)-metoxi]-propil]-piperazint, 4,6 ml trietil-amint és 8,1 g benzhidril-bromidot 100 ml vízmentes xilolban forralunk 8 órán át. A reakcióelegyet lehűtés után vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot n-hexánból kristályosítjuk. A címben szereplő vegyület olvadáspontja 78-79 °C. Hozam: 80,7%.

Elemanalízis a $C_{33}H_{34}F_2N_2O$ képletre számítva (bázis):

számított: C 77.03%; H 6.69%; F 7.41%;

N 5.47%;

talált: C 77.53%; H 6.58%; F 7.43%;

N 5.53%;

A dihidroklorid olvadáspontja 92-94 °C.

5. példa

1-[3-(Difenil-metoxi)-propil]-4-[(4-fluor-fenil)-fenil-metil]-piperazin-dihidroklorid

8,1 g 1-[(4-fluor-fenil)-fenil-metil]-piperazint, 11,8 g 3-(difenil-metoxi)-propilkloridot, 6,9 g porított vízmentes kálium-karbonáttal és 1 g kálium-jodidot 200 ml metil-izobutil-etonban keverés közben 18 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forralunk. Lehűtés után a reakcióelegyet csökkentett nyo-

máson bepároljuk. A maradékhoz vizet és benzolt adunk. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton való szárítás után alumínium-oxid rétegen átszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot vízmentes éterben felvesszük és sósavas étterrel a címben szereplő vegyület sósavas sóját leválasztjuk. A dihidroklorid olvadáspontja 162-165 °C. A dihidrokloridból a bázist híg vizes nátrium-hidroxid-oldattal felszabadítva, a termék olvadáspontja 59-60 °C. Hozam: 77,8%.

Elemanalízis a $C_{33}H_{35}FN_2O$ képletre számítva (bázis):

számított: C 80.13%; H 7.13%; F 3.84%;

N 5.66%;

talált: C 80.28%; H 7.20%; F 3.90%;

N 5.77%;

A fenti példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) 1-[3-[bisz(4-fluor-fenil)-metoxi]-propil]-4-[(4-fluor-fenil)-fenil-metil]-piperazin; olvadáspontja 70-71 °C.

Előállítás a 3-[bisz(4-fluor-fenil)-metoxi]-propil-tozilát és 1-[(4-fluor-fenil)-fenil-metil]-piperazin reagáltatásával történik. A bázis éteres oldatát sósavas étterrel kezelve, a vegyület dihidrokloridját kapjuk, melynek olvadáspontja: 147-150 °C.

A bázis elemanalízise a $C_{33}H_{33}F_2N_2O$ képletre számítva:

számított: C 74.69%; H 6.27%; F 10.74%;

N 5.28%;

talált: C 74.77%; H 6.20%; F 10.90%;

N 5.43%;

b) 1-[3-[(3-trifluor-metil-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metoxi]-propil]-4-[(3-trifluor-metil-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metil]-piperazin-dimaleát; olvadáspontja 92-94 °C.

Előállítás a 3-[(3-trifluor-metil-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metoxi]-propil-bromid és 1-[(3-trifluor-metil-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metil]-piperazin reagáltatásával történik.

A bázis elemanalízise a $C_{37}H_{38}F_6N_2O_3$ képletre számítva:

számított: C 66.06%; H 5.69%; F 16.95%;

N 4.16%;

talált: C 66.28%; H 5.75%; F 17.14%;

N 4.30%;

6. példa

1-[3-[bisz(4-Fluor-fenil)-metoxi]-propil]-4-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin

40 ml 1,0 mólos éteres lítium-alumínium-hidrid oldathoz nitrogén atmoszférában becsapegtetjük 11,3 g 1-[3-[bisz(4-fluor-fenil)-metoxi]-propionil]-4-[bisz(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin 150 ml vízmentes dietil-

10. példa

A találmány szerinti új vegyületekből például az alábbi összetételű gyógyászati készítményeket állíthatjuk elő:

Tabletták

50 g hatóanyagot, 92 g laktózt, 40 g burgonyakeményítőt, 4 g poli(vinil-pirrolidon)t, 6 g talkumot, 1 g magnézium-sztearátot, 1 g kolloid szilícium-dioxidot (Aerosil) és 6 g ultraamilo-pektint összekeverünk, majd nedves granulálás és préselés útján 200 mg-os tablettákat állítunk elő, melynek mindegyike 50 mg hatóanyagot tartalmaz.

Hatóanyag: 1-(2-[bis(4-fluor-fenil)-metoxi]-etil)-4-(difenil-metil)-piperazindihidroklorid.

Drazsék

A fenti módon elkészült tablettákat ismert módon cukorból és talkumból álló réteggel vonjuk be. A drazsékát méhviasz és carouba viasz keverékével polírozzuk.

Drazsésúly: 250 mg.

Szuszpenzió

100 ml szuszpenzió összetétele:

hatóanyag	1,0 g
nátrium-hidroxid	0,26 g
citromsav	0,30 g
nipagin (4-hidroxinipagin)	
-benzoesav-metilészter	0,10 g
karbopol 940 (poliakrilsav)	0,30 g
etanol (96%-os)	1,00 g
málnaaroma	0,60 g
szorbít (70%-os vizes oldat)	71,00 g
desztillált vízzel feltöltve	100 ml-re

A nipagin és citromsav 20 ml desztillált vízzel készült oldatába kis részletekben, intenzív keverés közben beadagoljuk a karbopolt, és az oldatot 10-12 órán át állni hagyjuk. Ezután keverés közben becsepegtetjük a fenti mennyiségű nátrium-hidroxid 1 ml desztillált vízzel készült oldatát, a szorbít vizes oldatát, végül az etanos málnaaroma-oldatot. A vívőanyaghoz kis részletekben hozzáadjuk a hatóanyagot és bemezőlő homogenizátorral szuszpendáljuk. Végül a szuszpenziót desztillált vízzel 100 ml-re kiegészítjük és a szuszpenziós szirupot kolloid malmon átbocsájtjuk.

Hatóanyag: 1-(2-[bis(4-fluor-fenil)-metoxi]-etil)-4-(difenil-metil)-piperazin.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás új I általános képletű benzhidril-piperazin-származékok, valamint gyógyászati-

tilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására - az I általános képletben.

- 5 R_1 és R_2 hidrogénatom, halogénatom, trihalogén-metil-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R_3 hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxycsoport,
- R_4 és R_5 hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, trifluor-metil-csoport,
- R_6 hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- n jelentése 2 vagy 3.

- 15 a) azzal jellemezve, hogy egy II általános képletű vegyületet - e képletben R_1 , R_2 , R_3 , és R_6 jelentése a fenti és Y jelentése halogénatom, hidroxilcsoport, vagy egy -OM képletű csoport, ahol M jelentése alkálifém vagy egy -MgHlg képletű csoport, ahol Hlg jelentése halogénatom - egy III általános képletű piperazin-származékkal - a III általános képletben R_4 , R_5 és n jelentése a fenti X jelentése halogénatom, hidroxilcsoport, vagy egy -OM' képletű csoport, ahol M' alkálifém,

- 20 azzal a megszorítással, hogy (1) X jelentése hidroxilcsoport vagy egy -OM' képletű csoport, ahol M' jelentése alkálifém, előnyösen lítium-, kálium-, vagy nátriumatom, ha Y jelentése halogénatom, vagy

- 30 (2) X jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom, ha Y jelentése hidroxilcsoport, vagy (3) X jelentése halogénatom, ha Y jelentése egy -OM képletű csoport ahol M jelentése a fenti -

reagáltatunk, vagy

- 40 b) egy IV általános képletű vegyületet - ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , és n jelentése a fenti, Z jelentése alkil- vagy aril-szulfoniloxycsoport, vagy halogénatom - egy V általános képletű benzhidril-piperazinnal - ahol R_4 és R_5 jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

- 45 c) egy VI általános képletű vegyületet - e képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , és n jelentése a fenti - egy VII általános képletű benzhidril-halogeniddel - ahol R_4 , R_5 és Hlg jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

- 50 d) egy VIII általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , és n jelentése a fenti - redukálunk, és

55 kivánt esetben az a-d/ eljárások bármelyike szerint előállított terméket szervesen vagy szerves savakkal savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy ha a terméket savaddíciós sója alakjában kapjuk, kivánt esetben a megfelelő bázissá alakítjuk és kivánt esetben a szabad bázis más savaddíciós sóját képezzük.

60 2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót közömbös szerves oldószerben végezzük.

65 3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, azzal jellemezve, hogy ha a II általános kép-

letű vegyületben Y hidroxilcsoport és a III általános képletű vegyületben X halogénatom, vagy fordítva, a reakciót savmegkötő jelenlétében végezzük.

4. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, azzal jellemezve, hogy ha a II általános képletű vegyületben Y és a III általános képletű vegyületben X egyaránt hidroxilcsoport, a reakciót az éterképzést elősegítő sav jelenlétében végezzük.

5. Az 1. igénypont szerinti b) vagy c) eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót savmegkötő jelenlétében végezzük.

6. Az 1. igénypont szerinti d) eljárás, azzal jellemezve, hogy a redukciót közömbös

szerves oldószerben végezzük.

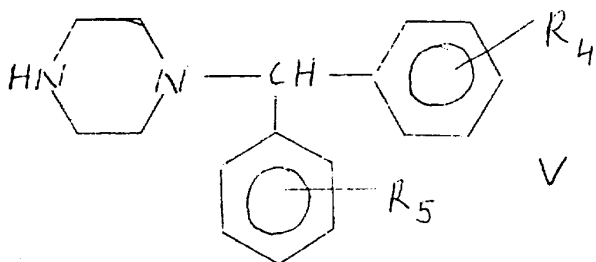
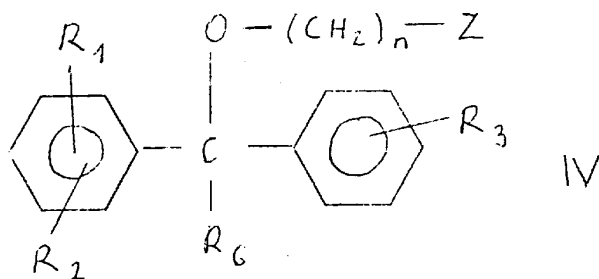
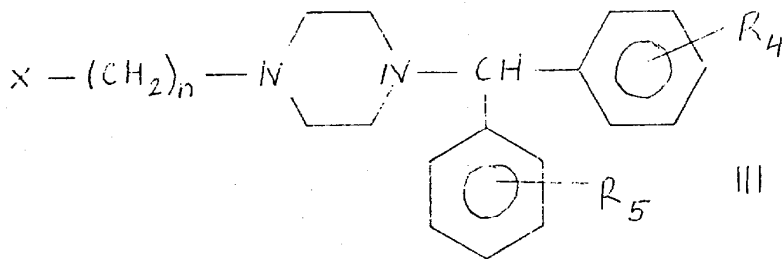
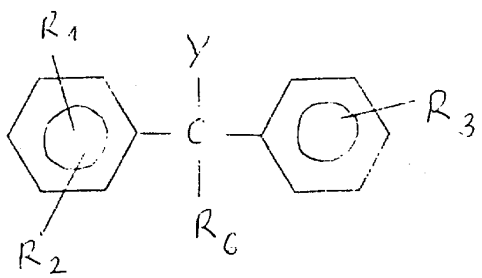
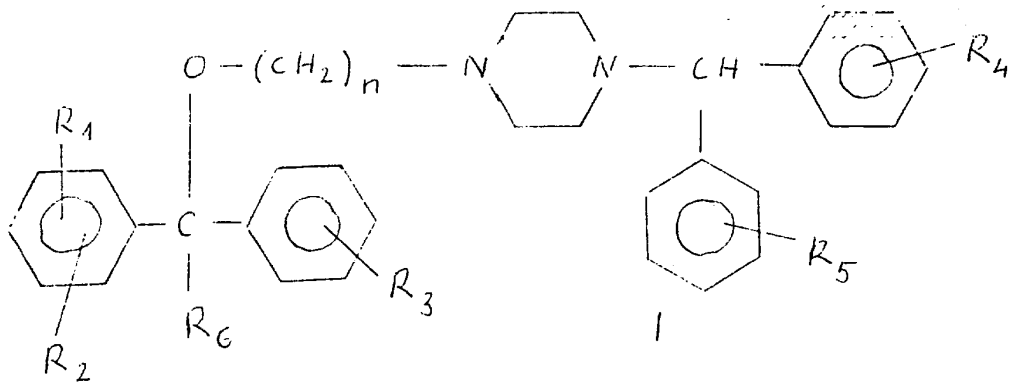
7. Az 1. igénypont szerinti d) eljárás, azzal jellemezve, hogy redukálószerként valamely alumínium-komplexet alkalmazunk.

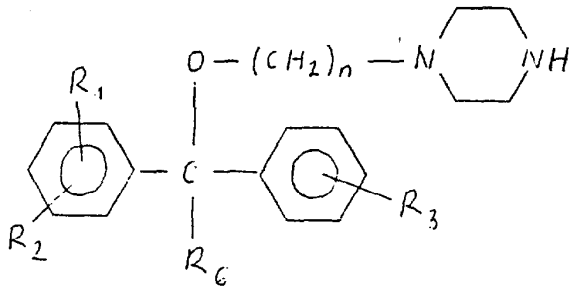
8. Eljárás hatóanyagként I általános képletű vegyületeket, vagy ezek gyógyszerilag elfogadható savaddíciós sóit - az I általános képletben R_1-R_6 és n jelentése az 1. igénypont tárgykörében megadott - tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított hatóanyagot a szokásos vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

2 lap, 9 képzet

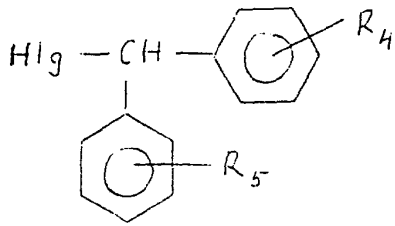
A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.1205.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

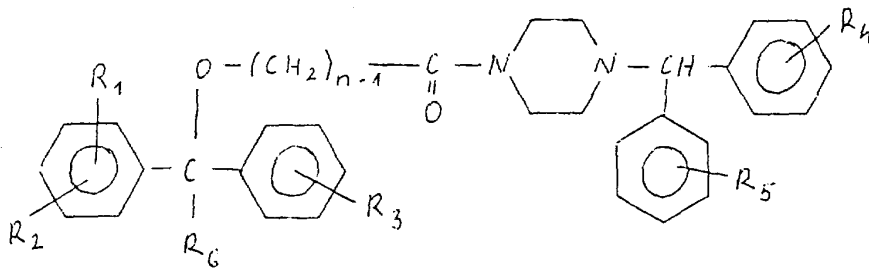




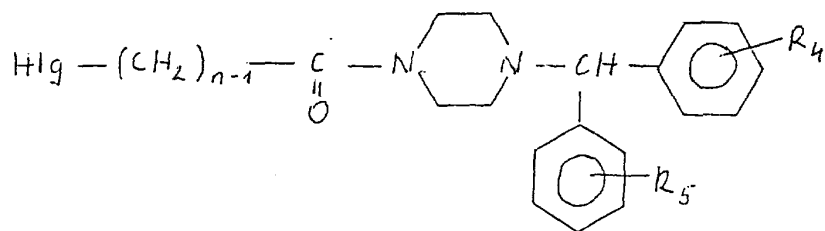
VI



VII



VIII



IX