



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244821

(11) (B3)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 295/04  
/C 07 D 295/04,  
295/10,  
295/12/

/22/ Přihlášeno 12 06 84  
/21/ PV 4413-84  
/32//31//33/ Právo přednosti od 16 06 83  
/504837/ Spojené státy americké

(40) zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 14 08 87

(72) Autor vynálezu

DEVLIN JOHN P. dr., POUGHKEEPSIE, NEW YORK, HARGRAVE KARL D. dr.,  
BROOKFIELD CENTER, CONNECTICUT, BARSUMIAN EDWARD L. dr., DANBURY,  
CONNECTICUT, POSSANZA GENUS J. dr., RIDGEFIELD, CONNECTICUT /Sp. st. a./

(73) Majitel patentu

BOEHRINGER INGELHEIM Ltd., RIDGEFIELD, CONNECTICUT /Sp. st. a./

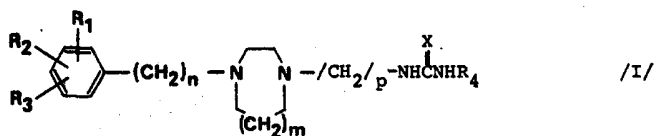
## (54) Způsob výroby nových substituovaných fenylalkyl(piperaziny) nebo homopiperaziny)propylmočoviny nebo -thiomčoviny

1

Vynález se týká nových substituovaných fenylalkyl/piperaziny) nebo homopiperaziny)propylmočoviny a -thiomčoviny, jejich netoxických adičních solí s kyselinami, způsobu výroby těchto sloučenin, farmaceutických prostředků obsahujících zmíněné sloučeniny jako účinné látky a jejich použití k léčbě imunologických, zánětlivých a alergických chorob.

V DE-OS č. 2 727 469 /1978/ [Chem. Abs., 90 186989r /1979/] jsou popsány mimo jiné 3-substituované 1-fenylpiperaziny)propylmočoviny, které jsou užitečné jako meziproducty při syntéze 1-fenylpiperaziny)propyl-hexahydropyrimidindionů, jež jsou zase užitečné jako antagonisty serotoninu a jako inhibitory shlukování trombocytů.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nové skupiny fenylalkyl/piperaziny) nebo homopiperaziny)propylmočoviny nebo -thiomčoviny obecného vzorce I



ve kterém

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkanoylovou skupinu, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, di/nižší alky/aminoskupinu, nižší alkyli-thioskupinu nebo trihalogenmethyllovou skupinu,

$R_4$	představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, allylovou skupinu, benzylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou, halogenem, nižší alkoxykupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nižší alkoxyethoxykarbonylovou skupinou, kyano skupinou, nitroskupinou, nižší alkylthioskupinou, di/nižší alkyl/aminoethoxykarbonylovou skupinou, nižší alkylsulfonylovou skupinou, nižší alkylsulfonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, hydroxyskupinou nebo nižší alkanoylovou skupinou,
$n$	je číslo o hodnotě 1, 2, 3 nebo 4,
$m$	je číslo o hodnotě 0 nebo 1,
$p$	je číslo o hodnotě 2, 3 nebo 4 a
$X$	znamená kyslík nebo síru,

a jejich netoxických, farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami.

Používaným výrazem "nižší alkylová skupina" /ať už samostatně nebo v kombinacích/ se míní přímá nebo rozvětvená nasycená uhlovodíková skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová nebo terc.butylová.

Výrazem "halogen" se míní fluor, chlor, brom a jod. Výrazem "nižší alkoxykupina" se označují přímé nebo rozvětvené nasycené alifatické etherové zbytky obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina a butoxykupina. Výrazem "nižší alkanoyl" se míní acylový zbytek odvozený od přímé či rozvětvené nasycené alifatické karboxylové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako zbytek formylový, acetylový nebo propionylový.

Výrazem "nižší alkanoyloxyskupina" se míní nižší alkanoylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku navázaný na kyslíkatou funkci, jako acetoxyskupina a propionyloxyskupina. Výrazem "nižší alkoxykarbonylová skupina" se míní esterifikovaná karboxylová skupina vzorce  $R_5\text{-OCO-}$ , kde  $R_5$  znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, propoxykarbonylová skupina a butoxykarbonylová skupina. Výrazem "nižší alkoxyethoxykarbonylová skupina" se míní zbytek vzorce  $R_5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OCO-}$ , kde  $R_5$  představuje methylovou nebo ethylovou skupinu. Výrazem "di/nižší alkyl/aminoethylová skupina" se míní zbytek vzorce  $/R_7/2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ , kde  $R_7$  představuje methylovou nebo ethylovou skupinu.

Výrazy "nižší alkylthioskupina", "nižší alkylsulfonylová skupina" a "nižší alkylsulfonylová skupina" se míní skupiny vzorce  $R_8\text{S}$ ,  $R_8\text{SO}_2$  resp.  $R_8\text{SO-}$ , v nichž  $R_8$  znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Je pochopitelné, že zbytky označené v obecném vzorci I symboly  $R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  mohou být stejné nebo rozdílné. Zbytky představované symboly  $R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  mohou být navázány v libovolné možné poloze fenylového kruhu, ale ty sloučeniny, v nichž jeden ze zbytků označených symbolem  $R_1$ ,  $R_2$  nebo  $R_3$  je přítomen v para-poloze, jsou výhodné.

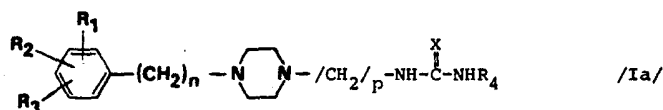
Rovněž jsou výhodné ty sloučeniny, v nichž  $R_2$  znamená atom vodíku,  $R_3$  představuje jiný zbytek než vodík a  $R_1$  znamená jinou skupinu než vodík, navázanou v para-poloze. Nejvýhodnější jsou ty sloučeniny, z nichž  $R_2$  a  $R_3$  znamenají atomy vodíku a  $R_1$  znamená jinou skupinu než vodík, navázanou v para-poloze.

Mezi tyto nejvýhodnější sloučeniny spadají ty látky, v nichž  $R_2$  a  $R_3$  představují atomy vodíku a  $R_1$  znamená atom chloru, s výhodou navázaný v para-poloze.

Substituovaný fenylový zbytek ve významu symbolu  $R_4$  může obsahovat jeden až pět, s výhodou jeden až tři substituenty vybrané z výše zmíněné skupiny. Tyto substituenty mohou na fenylovém kruhu zaujímat libovolnou možnou polohu, s výjimkou substituce nižší alkoxykarbonylovou skupinou nebo/a karboxylovou skupinou.

Tyto substituenty nemohou být navázány v ortho-poloze fenylového kruhu. Shora definované významy mají výše zmíněné výrazy i v celém následujícím textu.

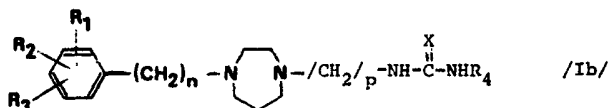
Je zřejmé, že znamená-li  $m$  v obecném vzorci I číslo 0, pak sloučeninami obecného vzorce I jsou piperazinové deriváty odpovídající obecnému vzorci Ia



ve kterém

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X$ ,  $n$  a  $p$  mají shora uvedený význam.

Pokud  $m$  v obecném vzorci I má hodnotu 1, jsou sloučeninami obecného vzorce I homopiperaziny odpovídající obecnému vzorci Ib



ve kterém

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X$ ,  $n$  a  $p$  mají shora uvedený význam.

Výhodné jsou piperazinové deriváty obecného vzorce Ia.

Do rozsahu vynálezu spadají následující skupiny shora popsaných sloučenin a jejich netoxické, farmaceuticky upotřebitelné soli:

/a/ sloučeniny obecného vzorce Ia nebo Ib,

kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkanoylovou skupinu, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, di/nižší alkyl/aminoskupinu nebo trihalogenmetylovou skupinu,

$R_4$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou, halogenem, nižší alkoxy skupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou,

$n$  je číslo o hodnotě 1, 2 3 nebo 4,

$p$  má hodnotu 3 a

$X$  znamená kyslík nebo síru.

/b/ Sloučeniny obecného vzorce Ia nebo Ib,

kde

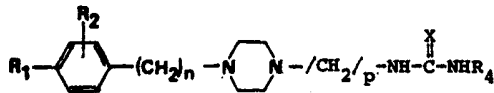
$R_1$  znamená chlor,

$R_2$  a  $R_3$  představují atomy vodíku,

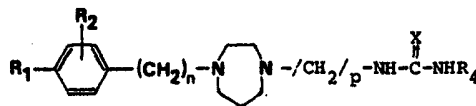
$R_4$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, allylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou, halogenem, nižší alkoxy skupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nižší alkoxyethoxykarbonylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, nižší alkylthioskupinou, di/nižší alkyl/aminoethoxykarbonylovou skupinou, nižší alkylsulfonylovou skupinou, nižší alkylsulfinylovou, karbamoylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo nižší alkanoylovou skupinou,

$\underline{n}$  má hodnotu 1,  
 $\underline{p}$  má hodnotu 3 a  
 $\underline{x}$  představuje kyslík nebo síru.

/c/ Sloučeniny obecného vzorce IIA nebo IIB



/IIa/



/IIB/

ve kterém

$R_1$  a  $R_2$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkanoylovou skupinu, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, di/nižší alkyl/aminoskupinu, nižší alkylthioskupinu nebo trihalogenmethyllovou skupinu,

$R_4$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, allylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou, halogenem, nižší alkoxy skupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nižší alkoxyethoxykarbonylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, nižší alkylthioskupinou, di/nižší alkyl/aminoethoxykarbonylovou skupinou, nižší alkylsulfonylovou skupinou, nižší alkylsulfinylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo nižší alkanoylovou skupinou,

$\underline{n}$  je číslo o hodnotě 1, 2, 3 nebo 4,

$\underline{p}$  je číslo o hodnotě 2, 3 nebo 4

$\underline{x}$  znamená kyslík nebo síru.

/d/ Sloučeniny obecného vzorce IIA nebo IIB, kde

$R^1$  a  $R^2$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkanoylovou skupinu, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, di/nižší alkyl/aminoskupinu nebo trihalogenmethyllovou skupinu,

$R_4$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou, halogenem, nižší alkoxy skupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou,

$\underline{n}$  je číslo o hodnotě 1, 2, 3 nebo 4,

$\underline{p}$  má hodnotu 3 a

$\underline{x}$  znamená kyslík nebo síru.

/e/ Sloučeniny obecného vzorce IIA nebo IIB, kde

$R_1$  znamená chlor,

$R_2$  představuje vodík,

$R_4$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, allylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou, halogenem, nižší alkoxykupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nižší alkoxyethoxykarbonylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, nižší alkylthioskupinou, di/nižší alkyl/aminoethoxykarbonylovou skupinou, nižší alkylsulfonylovou skupinou, nižší alkylsulfinylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo nižší alkanoylovou skupinou,

$\underline{n}$  má hodnotu 1,  
 $\underline{p}$  má hodnotu 3 a

X znamená kyslík nebo síru.

/f/ Sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb, kde

$R_1$  znamená chlor,

$R_2$  představuje vodík,

$R_4$  znamená fenylovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou, halogenem, nižší alkoxykupinou, karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, nižší alkanoylovou skupinou, nižší alkoxyethoxykarbonylovou skupinou, di/nižší alkyl/aminoethoxykarbonylovou skupinou, nižší alkylthioskupinou, nižší alkylsulfonylovou skupinou, nižší alkylsulfinylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, tetrazolylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo nižší alkanoylovou skupinou,

$\underline{n}$  má hodnotu 1,

$\underline{p}$  má hodnotu 3 a

X znamená kyslík.

/g/ Sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb, kde

$R_2$  znamená vodík,

$R_1$  představuje chlor,

$R_4$  znamená fenylovou skupinu substituovanou karboxylovou skupinou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou,

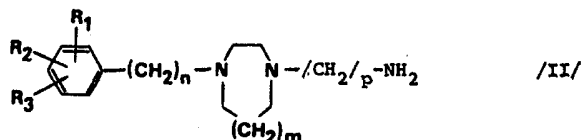
$\underline{n}$  má hodnotu 1,

$\underline{p}$  má hodnotu 3 a

X znamená kyslík

Z výše popsaných sloučenin jsou výhodné ty látky, v nichž X znamená kyslík. Výhodné jsou rovněž ty sloučeniny, ve kterých  $\underline{n}$  má hodnotu 1 nebo/a  $\underline{p}$  má hodnotu 3. Pokud symbol  $R_4$  ve shora uvedených sloučeninách představuje nižší alkylovou skupinu, obsahuje řetězec této alkylové skupiny s výhodou 1 až 6 atomů uhlíku.

V souladu s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $p$ ,  $n$  a  $m$  mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

$R_4$  a  $X$  mají shora uvedený význam.

Shora popsanou reakcí je možno provádět v přítomnosti nebo nepřítomnosti rozpouštědla. K danému účelu je možno používat aprotická organická rozpouštědla, jako toluen nebo jiná uhlovodíková rozpouštědla, methylenchlorid, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylsulfoxid nebo dimethylformamid.

Reakční teplota závisí na výchozích látkách a na použitém rozpouštědle, a normálně se pohybuje mezi teplotou místnosti a varem směsi pod zpětným chladičem. Reakční doba závisí na reakční teplotě a může se pohybovat od několika minut do mnoha hodin.

Je výhodné, ne však nezbytně nutné, provádět reakci v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, jako triethylaminu nebo uhličitanu alkalického kovu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou zásadité a proto tvoří adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako příklady netoxických, farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami jsou soli tvořené s halogenovodíkovými kyselinami, zejména s kyselinou chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou, s kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou, kyselinou orthofosforečnou, kyselinou citrónovou, kyselinou maleinovou, kyselinou fumarovou, kyselinou propionovou, kyselinou máselnou, kyselinou octovou, kyselinou jantarovou, kyselinou methan-sulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou apod.

Výchozí látky používané při práci způsobem podle vynálezu jsou buď známé nebo je lze připravit o sobě známým způsobem.

S výjimkou sloučenin, v nichž  $R_4$  znamená alkylovou skupinu se 7 až 12 atomy uhlíku, inhibují látky obecného vzorce I in vitro histaminem vyvolané kontrakce izolovaného ilea morčete a jsou užitečné u teplokrevných živočichů k antagonisování účinku histaminu na  $H_1$ -receptory histaminu. V souhlase s tím je možno sloučeniny obecného vzorce I používat jako antihistaminika k léčbě alergických chorob, například alergické rýmy, vasomotorické rýmy, alergického zánětu spojivek, senné rýmy, kopřivky a alergií na potraviny.

Určité sloučeniny obecného vzorce I nevyvolávají vedlejší účinky na centrální nervový systém, jako sedací, které se normálně vyskytují při léčbě antihistaminiky. Bylo zjištěno, že zejména 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl-/3-/4-karboxyfenyl/močovina a 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl-/3-/4-ethoxykarbonylifenyl/močovina při standardních neurofarmakologických testech na myších nevykazují výraznější účinky na centrální nervový systém.

S výjimkou těch látek, v nichž  $R_4$  znamená fenylový zbytek substituovaný karboxylovou skupinou, sloučeniny obecného vzorce I rovněž inhibují in vitro uvolňování histaminu z leukocytů /basofilů/ lidské periferní krve a z žírných buněk kryšínho peritonea, zprostředkované

IgE, a jsou u teplokrevných živočichů použitelné k inhibici antigenem vyvolaného uvolňování histaminu nebo/a jiných mediátorů alergických reakcí z buněk. Uvolňování mediátorů v případě basofilů a tukových buněk se předpokládá u četných alergických a zánětlivých chorob, jako jsou alergická astma, alergická rýma, alergický zánět spojivek, senná rýma, kopřivka, alergie na potraviny apod.

K farmaceutickým účelům se sloučeniny podle vynálezu podávají teplokrevným živočichům místně, orálně, parenterálně nebo prostřednictvím dýchacích cest jako účinné složky v běžných farmaceutických prostředcích, tj. v prostředcích sestávajících v zásadě z inertního farmaceutického nosiče a účinného množství aktivní látky. Výhodná je orální a místní aplikace.

K orální aplikaci je možno sloučeniny podle vynálezu zpracovávat na sirupy, tablety, kapsle, pilulky apod. S výhodou jsou tyto prostředky v jednotkových dávkovacích formách nebo v takové formě, která umožňuje, aby si pacient sám mohl jednotkovou dávku aplikovat.

K přípravě prostředku ve formě tablety, prášku nebo pastilky je možno použít libovolný farmaceutický nosič vhodný pro výrobu pevných prostředků. Jako příklady takovýchto nosičů lze uvést různé škroby, laktosu, glukosu, sacharosu, dihydrogenfosforečnan vápenatý a křidu.

Popisované prostředky mohou rovněž být ve formě kapslí /například želatinových/ obsahujících žádanou účinnou látku ve formě sirupů, kapalných roztoků nebo suspenzí. Mezi vhodné kapalné farmaceutické nosiče náleží ethylalkohol, glycerin, vodný roztok chloridu sodného, voda, propylenglykol a roztok sorbitolu. Tyto nosiče je možno spolu s aromatickými přísadami a barvivy používat k přípravě sirupů.

Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž aplikovat jinou než orální cestou a pro tento způsob podání je možno, v souladu se standardní farmaceutickou praxí, připravovat příslušné prostředky, například pro rektální aplikaci čípky, nebo injekční preparáty ve formě vodných či nevodných roztoků, suspenzí či emulzí ve farmaceuticky přijatelné kapalině, jako je sterilní apyrogenní voda nebo parenterálně přijatelný olej nebo směs kapalin, kteréžto kapaliny mohou obsahovat bakteriostatická činidla, antioxidanty, ochranné látky, pufrý nebo další rozpustné látky k úpravě roztoku do isotonického stavu s krví, zahušťovačla, suspenzační činidla nebo jiné farmaceuticky upotřebitelné přísady.

Tyto prostředky se vyrábějí v jednotkových dávkovacích formách, jako jsou ampule nebo pohotovostní injekční preparáty, nebo v zásobnicích obsahujících několik dávek, jako jsou lahvičky, z nichž je možno příslušnou dávku vždy odebrat, nebo ve formě pevného preparátu či koncentrátu, který je možno použít k přípravě injekčního prostředku.

Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž vhodně upravovat pro aplikaci pomocí dýchacích cest, například jako aerosoly nebo roztoky pro aplikaci ve formě mlhy, nebo jako mikrojemný prášek pro vdechování, kde může být účinná látka obsažena buď samotná nebo v kombinaci s inertním nosičem, jako laktosou.

V takovémto případě mají mít částice účinné látky účelně průměr nižší než 20  $\mu\text{m}$ , s výhodou nižší než 10  $\mu\text{m}$ . Je-li to žádoucí, mohou tyto preparáty obsahovat rovněž malá množství jiných antialergických činidel, antiastmatik a bronchodilatačních činidel, například sympatomimeticky působících aminů, jako jsou isoprenalin, isoetharin, metaproterenol, salbutamol, fenylefrin, fenoterol a efedrin, xanthinových derivátů, jako jsou theofylin a aminoofylin, a kortikosteroidů, jako jsou prednisolon a adrenální stimulantis, jako adreno-kortikotropní hormon /ACTH/.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být rovněž přítomny v mastích, krémech, lotionech, gelech, aerosolech a roztocích pro místní aplikaci na kůži, do nosu nebo do oka. Kromě těchto dávkovacích forem je možno k aplikaci na kůži vyrábět rovněž kožní nátěry.

Roztoky k místní aplikaci do nosu a oka mohou kromě sloučenin podle vynálezu obsahovat ještě vhodné pufrы, činidla k úpravě tonicity, ochranné látky proti mikrobům, antioxidanty a činidla zvyšující viskozitu ve vodném prostředí.

Jako příklady těchto činidel zvyšujících viskozitu se uvádějí polyvinylalkohol, deriváty celulosy, polyvinylpyrrolidon, polysorbáty nebo glycerin. Používané ochranné látky proti mikrobům mohou zahrnovat benzalkonium-chlorid, thimerosal, chlorbutanol nebo fenylethylalkohol.

Prostředky k místní aplikaci do oka mohou mít rovněž formu mastí, kde je účinná látka obsažena ve vhodném inertním masťovém základu tvořeném minerálním olejem, přírodní vasilinou, polyethylenglykoly nebo deriváty lanolinu, spolu s antimikrobiálními činidly.

Ve všech systemických prostředcích může vhodná jednotková dávka účinné látky činit 1 až 500 mg, přičemž výhodná je jednotková dávka od 1 do 200 mg. Účinná dávka sloučeniny podle vynálezu závisí na příslušné sloučenině, na charakteru ošetřované choroby a na jejím rozsahu, na stavu pacienta a na četnosti a způsobu podání.

Obecně se systemická dávka pro pacienta o tělesné hmotnosti zhruba 70 až 80 kg pohybuje v rozmezí cca 1 až 200 mg/den. Výhodná je denní dávka v rozmezí od 1 do 100 mg.

K místní aplikaci se s výhodou používají prostředky obsahující 0,001 až 1,0 % účinné látky, s výhodou 0,01 až 0,1 % účinné látky.

Pro přípravu farmaceutických prostředků se sloučeniny obecného vzorce I obvyklým způsobem mísí s příslušnými farmaceutickými nosnými látkami, aromatickými přísadami a barvivy, a zpracovávají se například na tablety či kapsle nebo se, za přídavku příslušných pomocných látek, suspendují nebo rozpouštějí ve vodě nebo oleji, například kukuřičném oleji.

Sloučeniny podle vynálezu je možno aplikovat orálně nebo parenterálně v kapalně nebo pevně formě. Jako injekční prostředí se s výhodou používá voda obsahující stabilizační činidla, solubilizační činidla nebo/a pufrы běžně používané k přípravě injekčních roztoků.

Mezi přísady tohoto typu náleží například vinanové, citrátové a acetátové pufrы, ethanol, propylenglykol, polyethylenglykol, složitější sloučeniny shora uvedených látek například ethylendiamintetraoctová kyselina/, antioxidanty /jako siřičitan sodný, pyrosiřičitan sodný nebo askorbová kyselina/, polymery o vysoké molekulové hmotnosti /jako kapalně polyethylenoxydy/ k úpravě viskozity, a polyethylenové deriváty anhydridů sorbitolu.

Je-li to nutné, lze přidávat také ochranné látky, jako jsou kyselina benzoová, methyl- nebo propylparaben, benzalkonium-chlorid a jiné kvarterní amoniové sloučeniny.

Mezi použitelné pevné nosiče náleží například škrob, laktosa, mannitol, methylcelulosa, mikrokryсталická celulosa, mastek, oxid křemičitý, dikalciumfosfát a polymery s vysokou molekulovou hmotností /jako polyethylenglykol/.

Prostředky určené k orálnímu podání mohou popřípadě obsahovat chuťové přísady nebo/a sladidla. K místní aplikaci lze sloučeniny podle vynálezu rovněž používat ve formě prášků nebo mastí. K tomuto účelu se tyto sloučeniny mísí například s práškovými, fyziologicky snášitelnými ředidly nebo běžnými masťovými základy.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru nemezuje.



## P ř í k l a d 1

## Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-cyklohexylmočoviny

Roztok 2,0 g /7,5 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazinu a 1,6 g /12,8 mmol/ cyklohexylisokyanátu v 5 ml tetrahydrofuranu se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a olejovitý zbytek se rozpustí v 10 ml ethanolu.

Přidáním vody se vysráží surový produkt ve formě bílé pevné látky, která po odfiltrování a dvojnásobném překrytlování z cyklohexanu poskytne 1,62 g /výtěžek 56 %/ 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]-propyl/-3-cyklohexylmočoviny ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 109 až 112 °C.

Tento produkt se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu a přidáním nadbytku bezvodého chlorovodíku se vysráží jako dihydrochlorid. Po překrytlování z vody se získá sloučenina uvedená v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 184 až 187 °C.

## P ř í k l a d 2

## Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-methylmočoviny

Roztok 2,68 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazinu a 0,57 g /10 mmol/ methylisokyanátu v 10 ml methylenchloridu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu /2,5 x x 60 cm/ za použití gradientové eluce methylenchloridem obsahujícím 3 až 6 % methanolickeho hydroxidu amonného.

Získaný produkt /1,0 g; výtěžek 31 %/ se rozpustí ve 20 ml směsi stejných dílů methylenchloridu a etheru a z roztoku se bezvodým chlorovodíkem vysráží sloučenina uvedená v názvu, ve formě bezbarvých krystalů tajících za rozkladu při 193 až 207 °C.

## P ř í k l a d 3

## Hemihydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-n-butylmočoviny

Roztok 2,67 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazinu v 50 ml methylenchloridu se spolu s 1,09 g /11 mmol/ n-butylisokyanátu 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem.

Reakční směs se zahustí ve vakuu a na zbytek se působí etherickým chlorovodíkem. Po překrytlování sraženiny ze směsi methylenchloridu a methanolu se získá 3,2 g /výtěžek 71 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 222 až 223 °C.

## P ř í k l a d 4

## Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-n-hexylmočoviny

Opakuje se postup popsany v příkladu 3, za použití 3,77 g /10 mmol/ trihydrochloridu 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazinu, 50 ml tetrahydrofuranu, 4,2 ml /30 mmol/ triethylaminu a 1,41 g /10 mmol/ n-hexylisokyanátu.

Po překrytlování z ethanolu se získá 4,00 g /výtěžek 83 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 214 až 215 °C.

## P ř í k l a d 5

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-n-oktylmočoviny

Opakuje se postup popsáný v příkladu 3, za použití 3,77 g /10 mmol/ trihydrochloridu 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazinu, 50 ml tetrahydrofuranu, 4,2 ml /30 mmol/ triethylaminu a 1,55 g /10 mmol/ n-oktylisokyanátu.

Po překrystalování ze směsi methanolu, ethanolu a vody se získá 3,1 g /výtěžek 62 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 229 až 230 °C.

## P ř í k l a d 6

Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-fluorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-cyklohexylmočoviny

Roztok 2,0 g /8 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-fluorbenzyl/piperazinu a 1,0 g /8 mmol/ cyklohexylisokyanátu ve 20 ml methylenchloridu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozmíchá s 20 ml etheru.

Etherický roztok se zfiltruje, filtrát se nanese na sloupec 300 g silikagelu a sloupec se vymývá stejným rozpouštědlem. Následující elucí směsí methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného /45 : 5 : 1/ se vymyjí frakce obsahující žádaný produkt, které po odpaření poskytnou 2,6 g /výtěžek 85 %/ 1-/3-[4-/4-fluorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-cyklohexylmočoviny ve formě světležlutého oleje.

Tento produkt se rozpustí v etheru a etherickým chlorovodíkem se vysráží sloučenina uvedená v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 203 až 206 °C. Výtěžek činí 2,96 g /80 %/.

## P ř í k l a d 7

Dihydrochlorid 1-[3-/4-benzylpiperazin-1-yl/propyl]-3-cyklohexylmočoviny

Roztok 2 g /12,9 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-benzylpiperazinu a 1,6 g /12,9 mmol/ cyklohexylisokyanátu v 50 ml methylenchloridu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí a surový produkt se stejným způsobem jako v příkladu 6 vysráží z etheru jako dihydrochlorid.

Po překrystalování z ethanolu se získá 3,62 g /výtěžek 65 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 202 až 213 °C.

## P ř í k l a d 8

1-[3-/4-benzylpiperazin-1-yl/propyl]-3-fenylmočovina

Roztok 3,0 g /12,9 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-benzylpiperazinu a 1,54 g /12,9 mmol/ fenylisokyanátu ve 20 ml methylenchloridu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se krystaluje z vodného acetonu.

Získá se 2,77 g /výtěžek 61 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 45 až 47 °C.

## P ř í k l a d 9

1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-fenylmočovina

Roztok 2,0 g /7,5 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazinu a 1,6 g /13,4 mmol/ fenylisokyanátu se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Přidá se 5 ml ethanolu, reakční směs se 3 hodiny míchá a pak se zahustí za sníženého tlaku.

Zbytek poskytne po krystalizaci z vodného ethanolu 2,7 g surového produktu, z něhož se po překrystalování ze stejného rozpouštědla získá 0,62 g /výtěžek 21 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 135 až 137 °C.

P ř í k l a d 10

Hydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-chlorfenyl/močoviny

Opakuje se postup popsáný v příkladu 3, za použití 2,67 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazinu, 50 ml methylenchloridu a 1,54 g /10 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu.

Po překrystalování z methanolu se získá 1,1 g /výtěžek 25 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 241 °C.

P ř í k l a d 11

Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-methylfenyl/močoviny

Opakuje se postup popsáný v příkladu 3, za použití 2,67 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazinu, 50 ml methylenchloridu a 1,33 g /10 mmol/ 4-tolylisokyanátu. Po překrystalování ze směsi methanolu a methylenchloridu se získá 0,81 g /výtěžek 17 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 131 až 132 °C.

P ř í k l a d 12

Hydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-methoxyfenyl/močoviny

Opakuje se postup popsáný v příkladu 3, za použití 5,09 g /19 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazinu, 50 ml methylenchloridu a 2,83 g /19 mmol/ 4-methoxyfenylisokyanátu.

Po překrystalování ze směsi methanolu a methylenchloridu se získá 3,57 g /výtěžek 45 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oranžově bílých krystalů o teplotě tání 237 až 238 °C.

P ř í k l a d 13

Hydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-ethoxykarbonylfenyl/močoviny

Opakuje se postup popsáný v příkladu 3, za použití 7,54 g /20 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 50 ml methylenchloridu, 50 ml tetrahydrofuranu, 8,4 ml /60 mmol/ triethylaminu a 3,8 g /20 mmol/ 4-ethoxykarbonylfenylisokyanátu.

Po překrystalování z methanolu se získá 3,11 g /výtěžek 34 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 233 až 234 °C.

P ř í k l a d 14

Hydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-karboxyfenyl/močoviny

Roztok 2,59 g /5,6 mmol/ hydrochloridu 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-ethoxykarbonylfenyl/močoviny v 75 ml methanolu se 8 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a 10 ml 1N vodného hydroxidu sodného.

Reakční směs se zahustí ve vakuu, zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se zfiltruje a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážený pevný produkt se shromáždí a promyje se methanolem. Získá se 1,92 g /výtěžek 80 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 244 až 246 °C.

#### P ř í k l a d 15

Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-fluorfenyl/močoviny

Opakuje se postup popsany v příkladu 3, za použití 3,77 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 50 ml methylenchloridu, 10 ml tetrahydrofuranu, 4,2 ml /30 mmol/ triethylaminu a 1,37 g /10 mmol/ 4-fluorfenylisokyanátu.

Po překrytlování ze směsi methanolu a methylenchloridu se získá 3,75 g /výtěžek 76 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 225 až 228 °C.

#### P ř í k l a d 16

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-nitrofenyl/močoviny

Opakuje se postup popsany v příkladu 3, za použití 3,77 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 50 ml tetrahydrofuranu, 4,2 ml /30 mmol/ triethylaminu a 1,64 g /10 mmol/ 4-nitrofenylisokyanátu.

Po překrytlování z vodného methanolu se získá 2,79 g /výtěžek 55 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě žlutobílých krystalů tajících za rozkladu při 230 až 231 °C.

#### P ř í k l a d 17

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/homopiperazin-1-yl]propyl/-3-cyklohexylmočoviny

Roztok 2,16 g /7,7 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/homopiperazinu ve 30 ml methylenchloridu se spolu s 1,05 g /8,5 mmol/ cyklohexylisokyanátu 1 hodinu míchá při teplotě místnosti.

Reakční směs se za sníženého tlaku odpaří na olejovitý zbytek, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného /97 : 2,5 : 0,5/ jako elučního činidla.

Získá se 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/homopiperazin-1-yl]propyl/-3-cyklohexylmočovina ve formě bezbarvého oleje, který se rozpustí v etheru. Z tohoto roztoku se etherickým chlorovodíkem vysráží 2,25 g /výtěžek 61 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé krystalické látky tající za rozkladu při 167 až 175 °C.

#### P ř í k l a d 18

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/homopiperazin-1-yl]propyl/-3-fenylmočoviny

Analogickým způsobem jako v příkladu 17 se nechá 1,03 g /3,7 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/homopiperazinu 2 hodiny reagovat s 0,55 g /4,6 mmol/ fenylisokyanátu v 15 ml methylenchloridu.

Analogickým způsobem jako výše se surový produkt izoluje, vyčistí na silikagelu a převede na hydrochlorid. Získá se 1,23 g /výtěžek 83 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 125 až 135 °C.

Příklad 19

1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl-/3-cyklohexylthiomocovina

Postupem popsaným v příkladu 17 se nechá 5,36 g /20 mmol/ 1-/3-aminopropyl-/4-/4-chlorbenzyl/piperazinu 2 hodiny reagovat s 2,82 g /20 mmol/ cyklohexylisothiokyanátu ve 35 ml methylenchloridu.

Surový produkt se izoluje a chromatografuje na silikagelu analogickým způsobem jako výše. Výsledný produkt poskytne po překrystalování z ethanolu 2,98 g /výtěžek 36 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 127 až 128 °C.

Příklad 20

1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl-/3-fenylthiomocovina

Postupem popsaným v příkladu 17 se nechá 5,36 g /20 mmol/ 1-/3-aminopropyl-/4-/4-chlorbenzyl/piperazinu reagovat s 2,82 g /21 mmol/ fenylisothiokyanátu ve 35 ml methylenchloridu. Surový produkt se izoluje a chromatografuje na silikagelu analogickým způsobem jako výše.

Výsledný produkt poskytne po krystalizaci z ethanolu 2,39 g /výtěžek 30 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě špinavě bílých krystalů o teplotě tání 155 až 156 °C.

Příklad 21

Hemihydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl-/3-n-hexylthiomocoviny

K roztoku 3,77 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl-/4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu ve 100 ml methylenchloridu a 4,3 ml /31 mmol/ triethylaminu se pomalu přidá roztok 1,57 g /10 mmol/ n-hexylisothiokyanátu ve 100 ml methylenchloridu.

Výsledná směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se z ní etherickým chlorovodíkem vysráží žádaná sůl.

Po překrystalování z ethanolu se získá 0,80 g /výtěžek 16 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě špinavě bílého prášku tajícího při 182 až 186 °C.

Příklad 22

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl-/3-benzylmocoviny

Opakuje se postup popsaný v příkladu 21, za použití 1,33 g /10 mmol/ benzylisokyanátu, 3,77 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl-/4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 250 ml methylenchloridu a 4,3 ml /31 mmol/ triethylaminu.

Získá se 3,65 g /výtěžek 77 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 203 až 206 °C.

Příklad 23

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorfenethyl/piperazin-1-yl]propyl-/3-n-hexylmocoviny

K roztoku 2,82 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorfenethyl/piperazinu v 50 ml methylenchloridu se přidá roztok 1,27 g /10 mmol/ n-hexylisokyanátu ve 25 ml methylenchloridu. Výsledná směs se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se zahustí ve vakuu na žlutý olejovitý zbytek, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného /45 : 5 : 1/ jako elučního činidla.

Po vysrážení dihydrochloridu a jeho překrytalování z ethanolu se získá 0,91 g /výtěžek 19 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 230 až 233 °C.

#### P ř í k l a d 24

Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-kyanfenyl/-močoviny

Opakuje se postup popsany v příkladu 21, za použití 1,44 g /10 mmol/ 4-kyanfenylisokyanátu, 3,77 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 75 ml methylenchloridu a 4,3 ml /31 mmol/ triethylaminu.

Po překrytalování ze směsi methanolu a ethanolu se získá 3,87 g /výtěžek 77 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 236 až 238 °C.

#### P ř í k l a d 25

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-allylmočoviny

K směsi 7,54 g /20 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu a 1,66 g /20 mmol/ allylisokyanátu v methylenchloridu se přikape roztok 2,0 g /20 mmol/ triethylaminu v methylenchloridu.

Po skončeném přidávání se směs promyje vodou a rozpouštědlo se odpaří. Zbylý oranžově zbarvený olej se vyčistí na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu /9 : 1/ jako elučního činidla.

Po vysrážení etherickou kyselinou chlorovodíkovou a překrytalování z vodného ethanolu se získá 2,1 g /výtěžek 25 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 232 až 234 °C.

#### P ř í k l a d 26

Dihydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-acetylfenyl/-močoviny

K roztoku 3,77 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 50 ml methylenchloridu a 4,3 ml /31 mmol/ triethylaminu se přidá roztok 1,61 g /10 mmol/ 4-acetylfenylisokyanátu ve 100 ml methylenchloridu.

Výsledná směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a produkt se vysráží etherickou chlorovodíkovou kyselinou.

Po překrytalování z ethanolu se získá 4,13 g /výtěžek 82 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílého prášku tajícího za pomalého rozkladu nad 197 °C.

#### P ř í k l a d 27

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-ethoxyfenyl/močoviny

Opakuje se postup popsáný v příkladu 26, za použití 1,63 g /10 mmol/ 4-ethoxyfenylisokyanátu, 3,77 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 16 ml methylenchloridu a 4,3 ml /31 mmol/ triethylaminu.

Po překrystalování z ethanolu se získá 3,42 g /výtěžek 68 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 225 až 227 °C.

P ř í k l a d 28

Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-[4-/methylthio/fenyl]močoviny

Opakuje se postup popsáný v příkladu 26, za použití 10,0 g /60,5 mmol/ 4-/methylthio/fenylisokyanátu, 22,8 g /60,5 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 400 ml methylenchloridu a 25,8 ml /185 mmol/ triethylaminu.

Po překrystalování z vodného methanolu se získá 27,3 g /výtěžek 89 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 212 až 214 °C.

P ř í k l a d 29

Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/2-chlorfenyl/močoviny

Opakuje se postup popsáný v příkladu 26, za použití 1,54 g /10 mmol/ 2-chlorfenylisokyanátu, 3,77 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 50 ml methylenchloridu a 4,3 ml /31 mmol/ triethylaminu.

Po překrystalování z methanolu se získá 2,63 g /výtěžek 53 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 222 až 224 °C.

P ř í k l a d 30

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/2,6-dichlorfenyl/močoviny

Opakuje se postup popsáný v příkladu 26, za použití 1,88 g /10 mmol/ 2,6-dichlorfenylisokyanátu, 3,77 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 50 ml methylenchloridu a 4,3 ml /31 mmol/ triethylaminu.

Po překrystalování z methanolu se získá 2,75 g /výtěžek 52 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 246 až 248 °C.

P ř í k l a d 31

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/n-dodecyl/močoviny

Opakuje se postup popsáný v příkladu 26, za použití 2,11 g /10 mmol/ n-dodecylisokyanátu, 3,77 g /10 mmol/ 1-/3-aminopropyl/-4-/4-chlorbenzyl/piperazin-trihydrochloridu, 100 ml methylenchloridu a 3,03 g /30 mmol/ triethylaminu.

Po překrystalování z vody se získá 3,21 g /výtěžek 58 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 215 až 222 °C.

## P ř í k l a d 32

Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-karbamoylfenyl/-močoviny

Roztok 10,0 g /19,9 mmol/ monohydrátu dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-kyanfenyl/močoviny, 120 ml ledové kyseliny octové a 80 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 30 minut zahřívá na 80 °C.

Reakční směs se vylije na led, zalkalizuje se vodným roztokem hydroxidu draselného a produkt se extrahuje methylenchloridem. Extrakt se vysuší síranem sodným a etherickou kyselinou chlorovodíkovou se vysráží žádaná sůl.

Po několikerém překrystalování z ethanolu se získá 3,54 g /výtěžek 38 %/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 224 až 226 °C.

## P ř í k l a d 33

Analogickým způsobem jako v předcházejících příkladech je možno připravit rovněž následující sloučeniny:

A. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-karboxyfenyl/-močoviny,

B. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-ethoxykarbonylfenyl/močoviny o teplotě tání 240 až 243 °C,

C. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-karbamoylfenyl/-močoviny,

D. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-hydroxy-4-karbamoylfenyl/močoviny,

E. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-hydroxy-4-ethoxykarbonylfenyl/močoviny o teplotě tání 245 až 247 °C,

F. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-hydroxy-4-karboxyfenyl/močoviny,

G. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-methoxy-3-ethoxykarbonylfenyl/močoviny,

H. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-methoxy-4-karboxyfenyl/močoviny,

I. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-karboxy-4-hydroxyfenyl/močoviny,

J. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-ethoxykarbonyl-4-hydroxyfenyl/močoviny,

K. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-karboxy-4-methoxyfenyl/močoviny,

L. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/3-ethoxykarbonyl-4-methoxyfenyl/močoviny,



- M. Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-kyanbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-kyanfenyl/močoviny o teplotě tání 220 až 223 °C,
- N. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-sulfamoylfenyl/močoviny o teplotě tání 245 až 246 °C,
- O. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-kyanbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-ethoxykarbonylfenyl/močoviny o teplotě tání 241 až 245 °C,
- P. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-methoxybenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-ethoxykarbonylfenyl/močoviny, o teplotě tání 215 až 218 °C,
- R. Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-methylthiobenzyll/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-ethoxykarbonylfenyl/močoviny o teplotě tání 200 až 222 °C,
- S. Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-methylbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-ethoxykarbonylfenyl/močoviny o teplotě tání 226 až 229 °C,
- T. Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-trifluormethylbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-ethoxykarbonylfenyl/močoviny o teplotě tání 240 až 243 °C,
- U. Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-/4-ethoxykarbonylbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-ethoxykarbonylfenyl/močoviny o teplotě tání 235 až 237 °C,
- V. Dihydrochlorid 1-/2-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]ethyl/-3-/4-kyanfenyl/močoviny o teplotě tání 217 až 219 °C,
- X. Hemihydrát dihydrochloridu 1-/4-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]butyl/-3-/4-ethoxykarbonylfenyl/močoviny o teplotě tání 227 až 228 °C,
- Y. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/3-/4-chlorfenyl/propyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-n-hexylmočoviny o teplotě tání 213 až 216 °C,
- Z. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/3-trifluormethyl-4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-n-hexylmočoviny o teplotě tání 216 až 219 °C,
- AA. Monohydrát dihydrochloridu 1-/3-[4-[3-/4-chlorfenyl/propyl]piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-kyanfenyl/močoviny o teplotě tání 219 až 221 °C,
- AB. Dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl-3-/4-terc.butylfenyl/močoviny o teplotě tání 240 až 241 °C.

P ř í k l a d 34

Inhibiční účinnost sloučenin obecného vzorce I na uvolňování histaminu z lidských leukocytů /basofilů/ a z žírných buněk kryšního peritonea in vitro je možno doložit následujícími biochemickými testy:

A. Stanovení inhibice uvolňování histaminu in vitro z lidských leukocytů /basofilů/

1. Separace leukocytů

Používá se modifikovaná metoda, kterou popsali L. Lichtenstein a A. Osler, J. Exp. Med. 120, 507 /1964/. 80 až 100 ml lidské krve s přídatkem heparinu se smísí v odstředivkových kvyetách z polypropylenu s 20 ml 0,2% solného roztoku obsahujícího 0,6 g dextrosy a 1,2 g dextransu.

Směs se nechá 60 až 90 minut stát při teplotě místnosti k oddělení erythrocytů od supernatantu obohaceného destičkami a leukocyty. Supernatant se shromáždí a 8 minut se za studena odstřeďuje při 110 g.

Peletka leukocytů, získaná odstředěním, se dvakrát promyje tris-pufrem a pak se v koncentraci  $1-2 \times 10^6$  buněk/ml suspenduje ve 150 až 180 ml tris-ACM pufru.

## 2. Reakční směs

Reakce se provádí ve zkumavkách z plastické hmoty /12 x 75 mm/, v celkovém objemu 1,25 ml. Reakční prostředí sestává z 0,05 ml králičího protilidského IgE /antigen/, 0,2 ml roztoku testované látky ve vodě o koncentraci 10 až 1 000  $\mu\text{M}$  a 1,0 ml suspenze leukocytů.

Reakční směs se za třepání 60 minut inkubuje na vodní lázni o teplotě 37 °C. Po ukončení reakce se zkumavky vloží do odstředivky, odstředí se a supernatanty se shromáždí. Vysrážením 0,2 ml 8% kyseliny chloristé se ze supernatantů odstraní protein.

## 3. Zkouška na histamin

Uvolňování histaminu se měří pomocí automatizované fluorometrické metody, kterou popsali W. Siraganian a W. Hook v kapitole 102 knihy "Manual of Clinical Immunology", druhé vydání, Ed. R. Rose a H. Friedman, American Society for Microbiology, Washington D. C. 1980. Inhibice v procentech se vypočte podle následujícího vztahu:

$$\frac{\text{/kontrolní pokus} - \text{slepý pokus/}}{\text{/testovaný vzorek} - \text{slepý pokus/}} \times 100$$

Koncentrace způsobující 50% inhibici /IC<sub>50</sub>/ uvolňování histaminu se zjistí interpolací z grafu inhibice v procentech proti logaritmu koncentrace testované látky.

## B. Stanovení inhibice uvolňování histaminu z žírných buněk kryšho peritonea

### 1. Získání peritoneálních žírných buněk

Krasy se usmrtí etherem a do jejich peritonea se injikuje 20 ml MEM /Minimum Essential Medium/ obsahujících 20 jednotek/ml heparinu. Abdomen se 1 minutu hněte a vytékající tekutina se shromažďuje.

Peritoneální buňky se získají osmiminutovým odstředováním za studena při 1 800 otáček/min. Po dvojnásobném promytí tris-A pufrem se buňky suspendují v tris-ACM pufru v koncentraci  $2-4 \times 10^6$  buněk/ml.

### 2. Reakční směs

Reakce se provádí ve zkumavkách z plastické hmoty /12 x 75 mm/, v celkovém objemu 1,25 ml. Reakční směs sestává z 0,5 ml /10 až 1 000  $\mu\text{g}$ / ovčího protikryšho IgE nebo ovalbuminu, 0,2 ml roztoku testované látky ve vodě o koncentraci 10 až 1 000  $\mu\text{M}$ , 0,5 ml roztoku fosfatidyl-serinu /20 až 60  $\mu\text{g}$  do každé zkumavky/ a 0,5 ml suspenze buněk.

Reakční směs se za třepání 60 minut inkubuje na vodní lázni o teplotě 37 °C. Po ukončení reakce se zkumavky vloží do odstředivky, odstředí se a supernatanty se shromáždí. Vysrážením 0,2 ml 8% kyseliny chloristé se ze supernatantů odstraní protein.

## 3. Zkouška na histamin

Uvolňování histaminu se měří pomocí automatizované fluorometrické metody /viz výše uvedenou citaci/.

Koncentrace způsobující 50% inhibici uvolňování histaminu /IC<sub>50</sub>/ se zjišťuje stejným způsobem jako v odstavci A.

Výsledky testů účinnosti sloučenin obecného vzorce I co do inhibování uvolňování histaminu z lidských leukocytů /basofilů/ podle shora popsaného postupu A, jsou uvedeny v následující tabulce A:

T a b u l k a A

testovaná látka /příklad číslo/	inhibice IC <sub>50</sub> /μM/
1	50
2	300
3	50
4	8
5	16
6	50
7	240
8	400
9	78
10	30
11	37
12	80
13	190
14	>1 000
15	20
16	30
17	13
18	15
19	26
20	37
21	int <sup>x</sup> /
22	112
23	16
24	81
25	120
26	115
27	35
33Y	10
33Z	int <sup>x</sup> /
33AA	20

## Legenda:

<sup>x</sup>/int = interference s testovacím postupem

Výsledky testů účinnosti sloučenin obecného vzorce I co do inhibování uvolňování histaminu z žírných buněk kryšního peritonea podle shora popsaného postupu B, jsou uvedeny v následující tabulce B:

## T a b u l k a B

testovaná látka /příklad číslo/	inhibice IC <sub>50</sub> / $\mu$ M/
1	108
4	110
5	210
9	>1 000
24	150

## P ř í k l a d 35

Účinnost sloučenin obecného vzorce I na antagonisování účinků histaminu na kontrakci izolovaného ilea morčete je možno stanovovat postupem, který popsali G. Possanza, A. Bauern a P. Stewart, *Int. Arch. Allergy App. Immunol.*, 49, 289 /1975/.

Stupeň inhibice se stanovuje jako rozdíl mezi kontrakcí způsobenou samotným histaminem /finální koncentrace 0,2  $\mu$ g/ml/ a kontrakcí, k níž dochází v přítomnosti jak histaminu tak testované sloučeniny.

Inhibiční účinnost testované látky se vyjadřuje jako koncentrace sloučeniny způsobující 50% potlačení kontrakce /IC<sub>50</sub>/.

Při shora popsaném testu byly pro jednotlivé sloučeniny obecného vzorce I zjištěny výsledky uvedené v následující tabulce C:

## T a b u l k a C

testovaná látka /příklad číslo/	inhibice IC <sub>50</sub> / $\mu$ M/
1	0,015
2	0,63
3	0,07
4	0,05
5	0,75
6	0,11
7	0,32
8	0,21
9	0,05
10	0,15
11	0,065
12	0,015
13	0,11
14	0,21
15	0,06
16	0,018
17	0,15
18	0,55
19	0,11
20	0,10
21	0,08
22	0,23
23	0,02
24	0,008

## pokračování tabulky C

25	0,17
26	0,02
27	-
33Y	0,13
33Z	0,09
33AA	0,11

## P ř í k l a d 36

## Tablety

## Složení:

složka	množství
hydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piprazin-1-yl]propyl/-3-/4-karboxyfenyl/močoviny	0,010 dílu
kyselina stearová	0,010 dílu
dextrosa	<u>1,890 dílu</u>
celkem	1,910 dílu

## Příprava:

Jednotlivé složky se běžným způsobem smísí a ze směsi se vylisují tablety o hmotnosti 1,91 g, z nichž každá představuje jednotkovou dávku pro orální podání, obsahující 10 mg účinné látky.

## P ř í k l a d 37

## Mast

## Složení:

složka	množství
hydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlorbenzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-methoxyfenyl/močoviny	2,000 dílu
dýmavá kyselina chlorovodíková	0,011 dílu
pyrosiřičitan sodný	0,050 dílu
směs stejných dílů cetylalkoholu a stearylalkoholu	20,000 dílu
bílá vazelína	5,000 dílu
syntetický bergamotový olej	0,075 dílu
destilovaná voda doplnit do	100,000 dílu

## Příprava:

Shora uvedené složky se vhodným způsobem promísí do homogenity za vzniku masti, která ve 100 g obsahuje 2,0 g účinné látky.

## P ř í k l a d 38

## Inhalační aerosol

244821

22

## Složení:

složka	množství
dihydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlor-benzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-n-hexylmočoviny	1,00 dílu
sojový lecithin	0,20 dílu
směs hnacích plynů /Freon 11, 12 a 14/ doplnit do	100,00 dílu

## Příprava:

Shora uvedené složky se obvyklým způsobem smísí a vzniklým prostředkem se plní aerosolové zásobníky opatřené dávkovacím ventilem, který při jednom stisku uvolní 0,5 až 2,0 mg účinné látky.

## P ř í k l a d 39

Roztok pro podkožní injekce

## Složení:

složka	množství
hydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlor-benzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-karboxyfenyl/močoviny	5,0 dílu
pyrosiřičitan sodný	1,0 dílu
sodná sůl ethylendiamintetraoctové kyseliny	0,5 dílu
chlorid sodný	8,5 dílu
redestilovaná voda doplnit do	1 000,0 dílu

## Příprava:

Jednotlivé složky se rozpustí v dostatečném množství redestilované vody, roztok se dalším množstvím redestilované vody zředí na shora uvedenou koncentraci, filtrací se zbaví suspendovaných částic a filtrátem se plní za aseptických podmínek ampule o objemu 1 ml, které se pak sterilizují a zataví. Každá ampule obsahuje 5 mg účinné látky.

## P ř í k l a d 40

Roztok k místní aplikaci /oční nebo nosní/

## Složení:

složka	množství
hydrochlorid 1-/3-[4-/4-chlor-benzyl/piperazin-1-yl]propyl/-3-/4-kyanfenyl/močoviny	0,020 dílu
monohydrogenfosforečnan dvojsodný	0,758 dílu
dihydrogenfosforečnan sodný	0,184 dílu
chlorid sodný	0,365 dílu
polyvinylalkohol	3,500 dílu
benzalkonium-chlorid	0,010 dílu
destilovaná voda doplnit do	100,000 dílu

## Příprava:

Shora uvedené složky se obvyklým způsobem rozpustí na vodný roztok, který se zfiltruje s tím, že roztok pro oční aplikaci vyžaduje sterilní filtraci. Každý mililitr výsledného roztoku obsahuje 0,2 mg účinné látky.

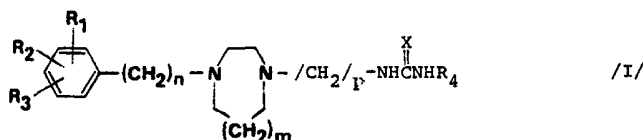
V příkladech 36 až 40 je možno příslušnou účinnou látku vždy nahradit kteroukoli ze sloučenin obecného vzorce I nebo její soli. Obdobně i množství účinných látek, uváděná v těchto ilustrativních příkladech je možno měnit tak, aby se získala jednotková dávka spadající do shora uvedeného rozmezí.

Aby se vyhovělo konkrétním požadavkům, je možno měnit rovněž množství a charakter inertních farmaceutických nosičů a pomocných látek.

Způsob podle vynálezu byl ilustrován několika konkrétními provedeními, je ovšem pochopitelné, že vynález není nikterak omezen pouze na tato provedení, ale že je možno provádět různé změny a modifikace, které se nevyňkají z ducha vynálezu a z rozsahu následující definice předmětu vynálezu.

## P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových substituovaných fenylalkyl/piperazinylyl nebo homopiperazinylyl-propylmočoviny nebo -thiomčoviny obecného vzorce I



ve kterém

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  a  $\text{R}_3$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nitro skupinu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, alkythioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trihalogenmethyllovou skupinu,

$\text{R}_4$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, allylovou skupinu, benzylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou jedním až třemi stejnými či rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenů, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxyethoxykarbonylové skupiny, kde alkoxylovou částí je methoxyskupina nebo ethoxyskupina, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkythioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoethoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, hydroxy skupinu a alkanoylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

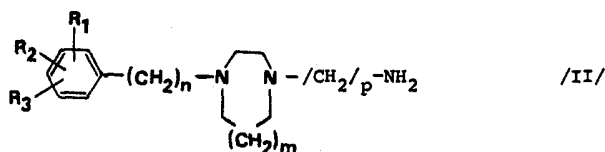
$n$  je číslo o hodnotě 1, 2, 3 nebo 4,

$m$  je číslo o hodnotě 0, nebo 1,

$p$  je číslo o hodnotě 2, 3 nebo 4 a

X znamená kyslík nebo síru

a jejich netoxických, farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $p$ ,  $n$  a  $m$  mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

$R_4$  a  $X$  mají shora uvedený význam, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji netoxickou, farmakologicky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo trihalogenmethyllovou skupinu,

$R_4$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi stejnými či rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenů, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, kyanoskupinu a nitroskupinu,

$n$  je číslo o hodnotě 1, 2, 3 nebo 4,

$m$  je číslo o hodnotě 0 nebo 1,

$p$  je číslo o hodnotě 3 a

$X$  znamená kyslík nebo síru,

a jejich netoxických, farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami.