



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229885

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 10 03 83
(21) (PV 1669-83)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 295/04
(C 07 D 295/04
295/10, 295/12)

(40) Zveřejněno 28 10 83

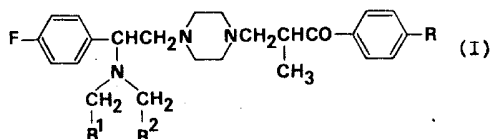
(45) Vydáno 15 04 86

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc., PRAHA

(54) 1-/2-Amino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperaziny a jejich soli

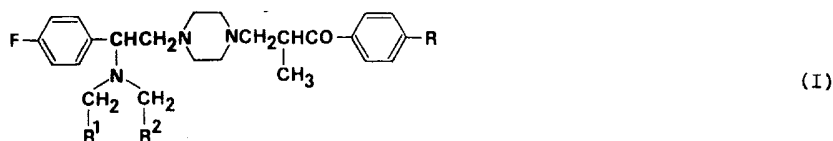
Vynález spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou 1-/2-amino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperaziny obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a R¹ a R² jsou buď stejné a značí metylovou skupinu nebo dohromady značí některý z dvojmocných zbytků -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂OCH₂- nebo -CH₂NCH₂-, a jejich soli s farmaceuticky

nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látky vzorce I a jejich soli jsou antitusiky účinnými proti modelům kašle u krys a morčat, vyvolávaným aerosolem roztoku kyseliny citronové. Jejich příprava spočívá v Mannichově reakci propiofenonu nebo 4-hydroxypropiofenonu s příslušnými 1-/2-amino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazin(hydrochloridy) a paraformaldehydem ve vroucím etanolu za přítomnosti malého množství kyseliny chlorovodíkové.

Vynález se týká 1-/2-amino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperazinů obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a R^1 a R^2 jsou buď stejné a oba značí metylovou skupinu, nebo dohromady značí některý z dvojmocných zbytků $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2OCH_2-$ nebo $-CH_2NCH_2-$, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky podle vynálezu vzorce I se vyznačují zejména antitusickou účinností s centrálním mechanismem účinku a hodí se tedy jako léčebné prostředky proti kašli, zejména u dětí. Současně jsou málo toxické a nenávykové, takže mají zřetelné výhody proti některým běžně používaným léčivům (kodein). Ve vyšších dávkách projevují látky podle vynálezu centrálně tlumivé účinky a některé z nich krátkodobě snižují krevní tlak na základě adrenolytického působení. Většinou působí inhibičně na růst patogenů plísně *Trichophyton mentagrophytes*. Jejich antitusické účinky byly hodnoceny při orálním podání u krys a morčat, u nichž byly záchvaty kašle vyvolávány aerosolem roztoku kyseliny citrónové. Bylo zjišťováno, o kolik procent určitá dávka látky sníží frekvenci záchvatů kašle ve srovnání s kontrolní skupinou, která nedostávala testovanou látku.

Dále jsou uvedeny jednotlivé typické látky podle vynálezu a výsledky jejich farmakologického hodnocení. Jako standardy pro hodnocení antitusického působení byly použity kodeinfosfát ($ED_{50} = 11$ mg/kg u krys a 16 mg/kg u morčat) a dále 1-propoxyfen(napsylát) ($ED_{50} = 310$ mg/kg u krys a cca 75 mg/kg u morčat). Obě tyto látky jsou však toxičtější než látky podle vynálezu a kodein je uváděn jako silně návykový a 1-propoxyfen(napsylát) jako mírně návykový.

1-/2-diethylamino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperazin byl testován ve formě trioxalátu-hemihydrátu. Jeho střední letální dávka u myši $LD_{50} = 1,5$ g/kg p.o. Až v dávkách nad 300 mg/kg p.o. vyvolává náznaky centrálního útlumu, ataxie a ptosy. V testu na morčatech dávka 300 mg/kg p.o. tlumí kašel vyvolávaný aerosolem roztoku kyseliny citrónové o 75 %. Dávka 100 mg/kg p.o. je přibližně rovna ED_{50} . V koncentraci 12,5 μ g/ml látka inhibuje růst plísně *Trichophyton mentagrophytes*.

1-/2-pyrrolidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperazin byl testován ve formě trihydrochloridu-monohydrátu. LD_{50} u myši = 50 mg/kg i.v. Orální dávka 50 mg/kg tlumí kašel u krys o 21 %. Dávka 1 mg/kg i.v. působí adrenolyticky u krys: snižuje pressorickou odpověď na standardní dávku adrenalinu o 50 %. V koncentraci 25 μ g/ml látka inhibuje růst plísně *Trichophyton mentagrophytes*.

1-/2-morfolino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperazin byl testován jako dimaleinát. LD_{50} u myši je 500 mg/kg p.o. nebo 62,5 mg/kg i.v. Orální dávka 100 mg/kg tlumí kašel u krys o 41 %, u morčat o 63 %. V koncentraci 25 μ g/ml inhibuje růst plísně *Trichophyton mentagrophytes*.

1-/2-(4-methylpiperazino)-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperazin byl testován jako trimaleinát-hemihydrát. LD_{50} u myši = 75 mg/kg i.v. V orální dávce 75 mg/kg vyvolává látka za 24 h po podání signifikantní pokles krevního tlaku u normotenzních krys. V koncentraci 25 μ g/ml tlumí růst plísně *Trichophyton mentagrophytes*.

1-/2-diethylamino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-/2-(4-hydroxybenzoyl)propyl/piperazin byl testován jako trioxalát. Jeho LD_{50} u myší = 1,5 g/kg p.o. V orální dávce 300 mg/kg tlumí záchvaty kašle u morčete o 42 %. V koncentraci 50 μ g/ml tlumí růst plísně *Trichophyton mentagrophytes*.

1-/2-pyrrolidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-/2-(4-hydroxybenzoyl)propyl/piperazin byl testován jako trihydrochloridmonohydrát. Jeho LD_{50} u myší = 75 mg/kg i.v. V dávce 15 mg na kilogram i.v. vyvolává krátkodobý, avšak hluboký pokles krevního tlaku u normotensních krys. V orální dávce 75 mg/kg má mírný antitusický účinek v testu na krysách. V koncentraci 50 μ g/ml inhibuje růst plísně *Trichophyton mentagrophytes* a v koncentraci 100 μ g/ml tlumí růst *Mycobacteria tuberculosis* H37Rv.

1-/2-(4-methylpiperazino)-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-/2-(4-hydroxybenzoyl)propyl/piperazin byl testován jako trimaleinát-monohydrát. LD_{50} u myší = přibližně 2,0 g/kg p.o. V orální dávce 300 mg/kg u morčat tlumí kašel o 86 %, v dávce 100 mg/kg o 22 %. V koncentraci 50 μ g/ml tlumí růst plísně *Trichophyton mentagrophytes* v testu in vitro.

Látky podle vynálezu vzorce I jsou nové. Z látek známých je těmto látkám nejbližší antitusický preparát eprazinon, tj. 1-(2-etoxy-2-fenyletyl)-4-(2-benzoylpropyl)piperazin-dihydrochlorid, jehož střední účinné dávky v testu antitusické aktivity při orálním podání jsou 122,5 mg/kg u krys a 72 mg/kg u morčat (Vacher J. a spol., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 162, 1, /1967/). Jeho LD_{50} u myší při orálním podání = 450 mg/kg. Jeho subtoxické dávky vyvolávají rovněž centrální útlum a ataxii.

Látky vzorce I podle tohoto vynálezu lze připravit Mannichovou reakcí propiofenonu nebo 4-hydroxypropiofenonu s monosubstituovanými piperaziny obecného vzorce II,



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž jako ve vzorci I, a paraformaldehydem ve vroucím etanolu, přičemž látek vzorce II se použije ve formě hydrochloridů a pracuje se ještě za přítomnosti malého množství volné kyseliny chlorovodíkové. Získané krystalické nebo olejovité hydrochloridy látek vzorce I se převedou alkalizací na báze, které se pak neutralizují vhodnými kyselinami na krystalické soli. Výchozí látky vzorce II jsou vesměs nové a jejich příprava je popsána v příkladech.

Identita všech nových látek ve vynálezu popsaných, tj. jak konečných produktů, tak i meziproductů, byla zjištěna analyticky a obvyklými spektrálními metodami.

P ř í k l a d 1

1-/2-diethylamino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperazin

Směs 10,7 g trihydrochloridu 1-/2-diethylamino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu, 4,50 g propiofenonu, 1,7 g paraformaldehydu, 25 ml etanolu a 0,1 ml kyseliny chlorovodíkové se míchá a vaří 4 h pod zpětným chladičem. Etanol se potom odpaří za sníženého tlaku, zbytek se alkalizuje přebytečným vodným amoniakem a uvolněná báze se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší síranem sodným, zfiltruje s karborafinem a filtrát se odpaří. Protože získaná olejovitá báze je značně nehomogenní, chromatografuje se na sloupci 250 g neutrál-

ního kysličníku hlinitého (aktivita II) při eluci benzenem. Odparek získaný z prvních 600 ml eluátu je prakticky homogenní olejovitá báze, která se získá ve výtěžku 5,1 g. Neutralizací dihydrátem kyseliny oxalové ve směsi etanolu a éteru se získá krystalický trioxalát-hemihydrát, který taje při 108 až 110 °C.

Použitý výchozí nový 1-/2-dietylamino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazin lze získat dále uvedeným postupem ze známého 2-chlor-4'-fluoracetofenonu (V. M. Solov'ev a spol., Ž. Obšč. Chim. 37, 1 233, /1967/).

K roztoku 32 g 1-etoxykarbonylpiperazinu v 50 ml chloroformu se přidá roztok 17,3 g 2-chlor-4'-fluoracetofenonu v 70 ml chloroformu a směs se míchá nejdříve 1,5 h při teplotě místnosti a potom 1 h pod zpětným chladičem za varu reakční směsi. Chloroform se odpaří za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá 50 ml zředěného vodného amoniaku a produkt se vytřepe benzenem. Extrakt se promyje vodou a báze se převede do vodné fáze protřepáním se směsí 20 ml kyseliny chlorovodíkové a 180 ml vody. Oddělený vodný roztok se opět alkalizuje vodným amoniakem, uvolněná báze se extrahuje benzenem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 27,5 g (93 %) surového olejovitého 1-etoxykarbonyl-4-(4-fluorfenyl)piperazinu, který destiluje bez rozkladu při 200 °C/0,4 kPa a destilát krystaluje; t.t. 49 až 50 °C (benzen-cyklohexan).

Roztok 29,4 předešlého produktu ve 150 ml etanolu se míchá a po kapkách se k němu přidá při 30 až 40 °C roztok 4,0 g borohydridu sodného ve 21 ml vody obsahující 1 kapku 20% roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 1 h bez zahřívání a potom 1 h při 50 °C. Po ochlazení se etanol odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí 50 ml vody a extrahuje se chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 27,3 g (92 %) olejovitého 2-(4-etoxykarbonylpiperazino)-1-(4-fluorfenyl)etanolu, který stáním krystaluje; t.t. 56 až 58 °C (cyklohexan). Neutralizací posytluje látka soli, které jsou vhodné pro její charakterizaci: hydrochlorid, t.t. 177 až 178 °C (etanol-éter); hydrogen-oxalát, t.t. 179 až 180 °C (etanol-éter).

V 65 ml benzenu se suspenduje 27,7 g jemně rozetřeného hydrochloridu předešlého produktu a za míchání se k suspenzi během 20 min při 50 °C přikape 8,0 ml thionylchloridu. Vznikne hnědý roztok, který se míchá 2 h při teplotě místnosti a potom se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 50 ml čistého benzenu a odpařování se opakuje. Zbytek se smísí s 50 ml směsí benzenu a éteru 1:1 a surový krystalický hydrochlorid 1-/2-chlor-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-etoxykarbonylpiperazinu se odsaje, promyje éterem a vysuší; 28,3 g (97 %), t.t. 176 až 177 °C (etanol-éter). Suspenze celého kvanta tohoto hydrochloridu ve 150 ml ledové vody se alkalizuje 15 ml vodného amoniaku a uvolněná báze se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší síranem sodným, zfiltruje s karborafinem a šetrně odpaří ve vakuu při maximální teplotě 40 až 45 °C. Získá se olejovitá báze (25,3 g), která je vhodná pro reakce s dietylaminem a dalšími aminy.

K roztoku 25,3 g předešlé báze v 65 ml benzenu se přidá 30 ml dietylaminu a směs se zahřívá 17 h na 60 °C. Po ochlazení se odsaje vyloučený dietylamoniumchlorid, filtrát se promyje několikrát vodou, benzenový roztok se vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 24,0 gramu (85 %) olejovitá báze 1-/2-dietylamino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-etoxykarbonylpiperazinu, kterou lze pro charakterizaci převést neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi etanolu a éteru na krystalický dimaleinát, t.t. 84 až 85 °C (etanol-éter).

K roztoku 21,5 g předešlé báze ve 22 ml etanolu se přidá 20 g hydroxidu draselného a směs se míchá a vaří 3 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 140 až 150 °C. Po ochlazení se zředí 25 ml vody, extrahuje se směsí benzenu a éteru, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 17,1 g (100 %) olejovitého 1-/2-dietylamino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu, který lze neutralizací chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru převést v teoretickém výtěžku na hydrokopický trihydrochlorid. Surovou bázi lze přechistit destilací ve vakuu; t.v. 158 °C/0,13 kPa. Pro charakterizaci jsou vhodné dobře krystalující

maleináty, které se získají neutralizací destilované báze kyselinou maleinovou: trimaleinát, t.t. 156 až 157 °C (etanol); dimaleinát, t.t. 153 až 154 °C (etanol-éter).

P ř í k l a d 2

1-/2-diethylamino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-/2-(4-hydroxybenzoyl)propyl/piperazin

Směs 8,6 g trihydrochloridu 1-/2-diethylamino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu (viz příklad 1), 3,80 g 4-hydroxypropiofenonu, 1,4 g paraformaldehydu, 25 ml etanolu a 0,1 ml kyseliny chlorovodíkové se za míchání vaří 4 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se roztok odpaří ve vakuu, zbytek se zředí 25 ml vody a roztok se promyje benzenem. Zfiltruje se potom s karborafinem, zalkalizuje vodným amoniakem a uvolněná fenolická báze se izoluje extrakcí směsí benzenu a éteru. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Získá se 7,3 g (75 %) surové olejovité báze, která neutralizací dihydrátem kyseliny oxalové ve směsi etanolu a éteru poskytuje krystalický trioxalát, t.t. 174 až 176 °C (etanol-éter).

P ř í k l a d 3

1-/2-pyrrolidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperazin

Směs 10,8 g trihydrochloridu 1-/2-pyrrolidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu, 5,0 g propiofenonu, 1,7 g paraformaldehydu, 22 ml etanolu a 2 kapky kyseliny chlorovodíkové se míchá a vaří 4 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se přidá 80 ml éteru, krystalující směs se míchá 30 min a potom se odsaje vykrystalovaný trihydrochlorid produktu, promyje se směsí benzenu a éteru a vysuší; 14,5 g (97 %), t.t. 173 až 175 °C. Rekrystalizací ze směsi 98% etanolu a éteru se získá čistá látka tající při 175 až 176 °C, jejíž analýza naznačuje, že jde o monohydrát trihydrochloridu.

Výchozí nový 1-/2-pyrrolidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazin lze připravit analogicky jako podobné meziprodukty v příkladu 1 tímto způsobem:

Směs 20,8 g 1-/2-chlor-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-etoxykarbanoylpiperazinu (viz příklad 1), 9,4 g pyrrolidinu a 50 ml benzenu se míchá 4 h při 60 °C, po stání přes noc se odfiltruje vyloučený hygroskopický pyrrolidiniumchlorid, z filtrátu se bazický produkt extrahuje do směsi 25 ml kyseliny chlorovodíkové a 175 ml vody třepáním, kyselý vodný roztok se oddělí, zalkalizuje se 50 ml vodného amoniaku a vyloučený olejovitý 1-/2-pyrrolidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-etoxykarbonoylpiperazin (22,0 g, 95 %) se izoluje extrakcí směsí benzenu a éteru. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi etanolu a éteru se získá krystalický dimaleinát, t.t. 127 až 128 °C (etanol-éter).

K roztoku 21,5 g předešlé báze v 25 ml etanolu se přidá 20 g hydroxidu draselného a směs se míchá a vaří 2,5 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 130 až 140 °C. Po odpaření etanolu se zbytek zředí trochou vody a vzniklý olejovitý 1-/2-pyrrolidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazin (15,2 g, 100 %) se izoluje extrakcí směsí benzenu a éteru a zpracováním extraktu. Reakcí s mírným přebytkem chlorovodíku v etanolu a odpařením se získá hygroskopický krystalický trihydrochlorid, potřebný k dalšímu zpracování. Pro charakterizaci je vhodný krystalický dimaleinát tající při 152 až 153 °C (etanol-éter).

P ř í k l a d 4

1-/2-pyrrolidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-/2-(4-hydroxybenzoyl)propyl/piperazin

Jako v předchozích příkladech se provede reakce 10,8 g trihydrochloridu 1-/2-pyrrolidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu s 5,55 g 4-hydroxypropiofenonu a 1,7 paraformaldehydu ve 25 ml vroucího etanolu za přítomnosti 2 kapek kyseliny chlorovodíkové a získá se přímo

13,2 g (80 %) krystalického trihydrochloridu produktu, který krystaluje ze směsi 98% etanolu a éteru a taje při 173 až 174 °C.

P ř í k l a d 5

1-/2-piperidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperazin

Jako v předchozích příkladech se provede reakce 8,0 g trihydrochloridu 1-/2-piperidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu s 3,22 g propiofenonu a 1,2 g paraformaldehydu v 18 ml vroucího etanolu za přítomnosti 1 kapky kyseliny chlorovodíkové. Po odpaření se ze směsi uvolní alkalizací vodným amoniakem olejovitá báze, která se izoluje extrakcí směsí benzenu a éteru a zpracováním extraktu; 7,1 g (81 %). Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi etanolu a éteru poskytuje tato báze dimaleinát, který krystaluje ze směsi 98% etanolu a éteru jako monohydrát tající při 146 až 147 °C.

Potřebný nový 1-/2-piperidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazin se připraví podobně jako analogické meziprodukty v předchozích příkladech:

Reakcí 18,0 g 1-/2-chlor-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-etoxykarbonylpiperazinu (viz příklad 1) s 10,2 g piperidinu v 50 ml vroucího benzenu a zpracováním se získá 18,2 g (87 %) olejovitého 1-/2-piperidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-etoxykarbonylpiperazinu, který neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi etanolu a éteru poskytuje krystalický dimaleinát, t.t. 145 až 146 °C (etanol-éter).

Hydrolýzou 18,0 g předešlé látky pomocí 16 g hydroxidu draselného ve 20 ml etanolu při teplotě varu směsi a zpracováním se získá 14,0 g (97 %) olejovitého 1-/2-piperidino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu, který neutralizací mírným přebytkem chlorovodíku v etanolu poskytuje krystalický trihydrochlorid. Krystalizací z 98% etanolu se získá hemihydrát tající při 174 až 175 °C. Pro charakterizaci je též vhodný trimaleinát, který se získá neutralizací surové báze kyselinou maleinovou ve směsi etanolu a éteru, krystaluje z etanolu a taje při 165 až 166 °C.

P ř í k l a d 6

1-/2-morfolino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperazin

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 8,06 g trihydrochloridu 1-/2-morfolino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu s 3,22 g propiofenonu a 1,0 g paraformaldehydu v 15 ml vroucího etanolu za přítomnosti 1 kapky kyseliny chlorovodíkové. Po odpaření se zbytek zředí vodou, promytím benzenem se odstraní neutrální látky a z vodného roztoku se vodným amoniakem uvolní báze, která se izoluje extrakcí směsí benzenu a éteru; 6,0 g (68 %) oleje. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi etanolu a éteru poskytuje krystalický dimaleinát tající při 156 až 157 °C (96% etanol).

Potřebný nový 1-/2-morfolino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazin se získá podobně jako analogické meziprodukty v předešlých příkladech:

Reakcí 1-/2-chlor-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-etoxykarbonylpiperazinu (viz příklad 1) (7,8 g) s 4,35 g morfolinu ve 20 ml benzenu při 60 °C a zpracováním se získá 8,60 g (94 %) olejovitá báze 1-/2-morfolino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-etoxykarbonylpiperazinu, která neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi etanolu a éteru poskytuje dimaleinát, krystalující jako hemihydrát ze směsi 98% etanolu a éteru, t.t. 114 až 116 °C.

Hydrolýzou 29,5 g předešlé báze pomocí 25,5 g hydroxidu draselného ve 30 ml vroucího etanolu a zpracováním se získá 20,7 g (88 %) olejovitá báze 1-/2-morfolino-2-(4-fluorfenyl)-

etyl/piperazinu, která se pro účel další práce převede neutralizací chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru na hygroskopický trihydrochlorid. Pro účely charakterizace je vhodný dimaleinát, t.t. 155 až 156 °C (etanol-éter), získaný obvyklou neutralizační reakcí.

P ř í k l a d 7

1-/2-morfolino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-/2-(4-hydroxybenzoyl)propyl/piperazin

Analogicky jako v předchozích příkladech se provede reakce 20,1 g trihydrochloridu 1-/2-morfolino-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu s 9,0 g 4-hydroxypropiofenonu a 2,7 g paraformaldehydu v 35 ml vroucího etanolu za přítomnosti 0,15 ml kyseliny chlorovodíkové. Zpracováním se získá 19,0 g (85 %) olejovité báze, která neutralizací kyselinou maleinovou a krystalizací surové soli ze směsi 98% etanolu a éteru poskytuje krystalický dimaleinát-hemihydrát, t.t. 105 až 107 °C.

P ř í k l a d 8

1-/2-(4-metylpiperazino)-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperazin

Jako v předchozích příkladech se provede reakce 8,2 g tetrahydrochloridu 1-/2-(4-metylpiperazino)-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu s 2,8 g propiofenonu a 1,0 g paraformaldehydu v 15 ml vroucího etanolu za přítomnosti 1 kapky kyseliny chlorovodíkové. Zpracováním se získá 5,10 g (62 %) olejovité báze, která neutralizací kyselinou maleinovou a krystalizací surové soli ze směsi 98% etanolu a éteru poskytuje hemihydrát trimaleinátu, t.t. 154 až 155 °C.

Potřebný nový 1-/2-(4-metylpiperazino)-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazin se připraví podobně jako analogické meziprodukty v předchozích příkladech:

Reakcí 18,0 g 1-/2-chlor-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-etoxykarbonylpiperazinu (viz příklad 1) s 11,8 g 1-metylpiperazinu v 50 ml benzenu při 60 °C a zpracováním směsi se získá 19,4 g (90 %) olejovité báze. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru a krystalizací surové soli ze směsi 98% etanolu a éteru se získá hemihydrát trihydrochloridu, t.t. 177 až 178 °C.

Hydrolýzou 18,0 g předchozí báze pomocí 18 g hydroxidu draselného ve 20 ml vroucího etanolu a zpracováním se získá 12,1 g (83 %) olejovité báze, která se pro účely dalšího zpracování převede neutralizací slabým přebytkem chlorovodíku ve směsi etanolu a éteru na hygroskopický pevný tetrahydrochlorid. Pro účely charakterizace je vhodný krystalický trimaleinát, t.t. 132 až 133 °C (etanol).

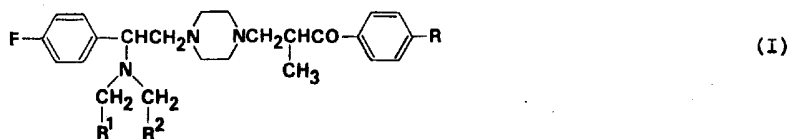
P ř í k l a d 9

1-/2-(4-metylpiperazino)-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-/2-(4-hydroxybenzoyl)propyl/piperazin

Jako v předchozích příkladech se provede reakce 8,2 g tetrahydrochloridu 1-/2-(4-metylpiperazino)-2-(4-fluorfenyl)etyl/piperazinu s 3,15 g 4-hydroxypropiofenonu a 1,0 g paraformaldehydu v 15 ml vroucího etanolu za přítomnosti 1 kapky kyseliny chlorovodíkové. Zpracováním se získá 7,1 g (84 %) olejovité surové báze, která neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi etanolu a éteru a krystalizací surové soli ze směsi 98% etanolu a éteru poskytuje monohydrát trimaleinátu, který taje při 122 až 124 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1-/2-amino-2-(4-fluorfenyl)etyl/-4-(2-benzoylpropyl)piperaziny obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a R^1 a R^2 jsou buď stejné a značí metylovou skupinu, nebo dohromady značí některý z dvojmocných zbytků $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2OCH_2-$ nebo $-CH_2NCH_2-$, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.