



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **Nr. 158504**

(51) Int. Cl.⁴ **C 07 D 295/16**

(21) Patentsøknad nr. **820448**
(22) Inngivelsesdag **15.02.82**
(24) Løpedag **05.06.81**
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. **PCT/SE81/00169**
(86) Internasjonal inngivelsesdag **05.06.81**
(85) Videreføringdag **15.02.82**
(41) Alment tilgjengelig fra **15.02.82**
(44) Utlegningsdag **13.06.88**

(71)(73) Søker/Patenthaver **AB FERROSAN,**
Box 839,
S-20180 MALMÖ,
Sverige.

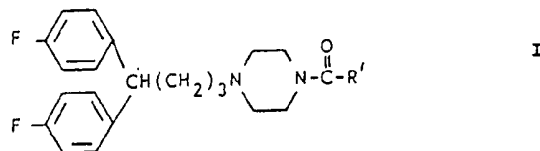
(72) Oppfinner **ANDERS KARL KONRAD BJÖRK,** Bjärred,
AINA LISBETH ABRAMO, Bjärred,
ERIK GUNNAR CHRISTENSSON, Lund,
Sverige.

(74) Fullmektig **A/S Oslo Patentkontor**
Dr.ing. K.O. Berg, Oslo.

(30) Prioritet begjært **16.06.80, SE, nr. 8004465.**

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE DIFENYL-BUTYL-1-ACYLPYPERAZINER.**

(57) Sammendrag **Nye terapeutisk aktive forbindelser har den generelle
formel**



hvori R' er en forgrenet eller uforgrenet alkylkjede med 2-10 karbonatomer, fortrinnsvis 2-3 karbonatomer, cykloalkyl med 3-8 karbonatomer, fortrinnsvis 3 karbonatomer, aralkyl med 7-9 karbonatomer eller en substituert fenygruppe eller fenyyl substituert med 1-3 fluoratomer, kloratomer eller bromatomer, eller med lavere alkyl med 1-5 karbonatomer, lavere alkoksy med 1-5 karbonatomer, alkylendioksy med 1-3 karbonatomer eller med -CF₃ eller -CN substituent, samt farmakologisk akseptable salter derav.

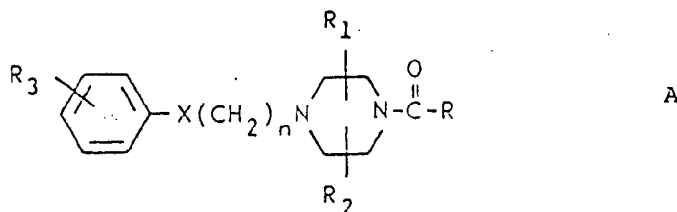
Fremgangsmåten ved fremstilling av forbindelsene er også vist.

(56) Anførte publikasjoner **Ingen.**

DIFENYLBUTYL-1-ACYLPIPERAZINER

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstillingen av nye difenylbutyl-1-acylpiperaziner med formel (I) som definert i krav 1's ingress og deres syreaddisjonssalter.

I fransk patent nr. 2.367.067 (CA 89: 24362 h) beskrives analgetisk virksomme piperazinderivater med formelen:



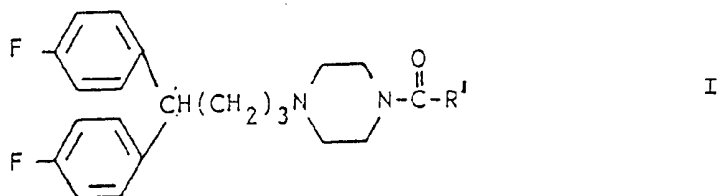
20 hvori R betyr en lavere umettet alkyl- eller furylgruppe eller en lavere alkylgruppe som eventuelt er substituert med en lavere alkoksygruppe, R_1 og R_2 betyr en metyl- eller etylgruppe, R_3 betyr et hydrogenatom eller en metyl-, metoksy- eller hydroksoygruppe, X er O, CO, CO_2 , CR_4R_5 eller $NCOR_6$, R_4 betyr et hydrogenatom eller en lavere alkoksy-, 25 lavere acyloksy- eller en hydroksoygruppe, R_5 betyr et hydrogenatom eller en fenylgruppe, R_6 betyr en lavere alkylgruppe og n er 1, 2 eller 3.

I artikkelen "In vitro Metabolism of Lidoflazine by Rat and Dog Liver Fractions" av W. Meuldermans et al i *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 27 (I) 832 (1977) er forbindelsen 1-acetyl-4-[4,4-(di-fluorfenyl)butyl]piperazin vist å være en Lidoflazinmetabolitt blant et antall andre metabolitter i et skjema som viser metabolske forløp for lidoflazin. Imidlertid er forbindelsen kun vist ved hjelp av en formel men det 35 er overhodet ikke gitt noen utsagn med hensyn til forbindelsens egenskaper.

Det er nå funnet at forbindelser med formel I:

158504

2



10 hvori R' er en forgrenet eller uforgrenet alkylkjede med 2-10 karbonatomer, fortrinnsvis 2-3 karbonatomer, en sykloalkylgruppe med 3-8 karbonatomer, fortrinnsvis 3 karbonatomer, en fenylalkylgruppe med 7-9 karbonatomer eller en usubstituert fenylgruppe eller fenyl substituert med 1-3 F, Cl, Br, eller -CF₃, samt deres farmasøytisk akseptable
15 salter helt uventet utviser nyttige anti-aggressive, anti-psykotiske og antidepressive egenskaper. Ytterligere er det funnet at forbindelsene med formel I utviser meget potente analgetiske egenskaper.

20

Blant forbindelsene med A beskrevet i det ovenfor nevnte franske patent nr. 2.367.067 som er funnet å utvise analgetiske egenskaper, er forbindelsen som er nærmest beslektet med forbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse
25 den forbindelse hvori R = etyl, R₁ = R₂ = metyl, X = CH-Ph, R₃ = H, n = 2, i det etterfølgende betegnet som forbindelse A₁. Imidlertid adskiller forbindelsen A₁ seg kjemisk i flere henseende fra forbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse. Således inneholder ikke den kjente forbindelse A₁ noen fluorsubstituent i de to benzenringene.
30 Ytterligere har den kjente forbindelse metylsubstituent i stillingene 2 og 5 i piperazinringen, hvilket ikke er tilfelle for forbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse.

35

Fluorsubstituering i parastillingen i benzenringene og hydrogensubstitueringen i posisjonene 2 og 5 i piperazinringen i den kjente forbindelse A₁, utført separat eller i kombinasjon vil i alle tilfeller vesentlig nedsette aktiviteten i

forhold til utgangsforbindelsen A_1 . Imidlertid har det i henhold til foreliggende oppfinnelse overraskende blitt funnet at en forlengelse av sidekjeden sammen med fluorsubstituentene i parastillingen i benzenringene og fravær av noen C-substitusjon i piperazinringen, dvs. forbindelse med formel I i henhold til oppfinnelsen hvori $R' = \text{etyl}$, fører til en 10-gangers forøkelse av aktiviteten og en forlengelse av denne i forhold til forbindelsen A_1 . Dette viser viktigheten og de uventede forbedringer som erholdes ved hjelp av forbindelsene I i henhold til oppfinnelsen, sammenlignet med de nærmest beslektede kjente forbindelser. Som ovenfor påpekt i den nevnte artikkel av Meuldermans et al er det kun med en formel vist at forbindelsen 1-acetyl-4-[4,4-(di-fluor-fenyl)butyl]piperazin, i det etterfølgende betegnet som forbindelse B som en metabolitt blant andre metabolitter i et skjema. Artikelen inneholder ingen angivelse med hensyn til eventuelle egenskaper for denne forbindelse. Imidlertid som det vil bli vist ved forsøk av de etterfølgende beskrevne farmakologiske egenskaper så er forbindelsen B underlegen i forhold til forbindelsene I i henhold til oppfinnelsen.

Det finnes mange bevis for at psykofarmakologien har beveget seg i sirkler i søken etter nye antipsykotika, antidepressanter og angstdependende medisiner, helt siden systematiske metoder for farmakologisk utvelgelse av slike preparater ved hjelp av dyreforsøk ble innført. Medisiner som ble forutsatt å utvise spesifikke psykotropiske egenskaper på basis av deres farmakologiske likhet med en tradisjonell anvendt medisintype har ved kliniske forsøk vist seg ikke å være mere effektive enn eksisterende medisiner. Med hensyn til neuroleptika har søken for katalaptiske egenskaper såvel som antagonisme for amfetamin og apomorfin induserte stereotyper bevart de ekstrapyramidale sideeffekter i alle medisiner av denne type som er utviklet til nå.

Inntil nylig var den terapeutiske aktivitet for neuroleptika antatt å være nært knyttet til den ekstrapyramidale motoriske virkning og ble evaluert ut fra deres evne til å produsere en karakteristisk katalepsi hos dyr. Det er imidlertid nå

antatt at den ekstrapyramidale dysfunksjon forårsakes av blokkade av dopaminreseptorer i striatum (Hornykiewicz, O. i Handbook of Neurochemistry, Lajtha, A. ed. Plenum Press New York 1973 s. 465) mens den antipsykotiske aktivitet skyldes et tilsvarende samspill i hjernens mesolimbe område (Anden, N.F. et al J. Pharm.Pharmacol., 25, 345 (1973); Bertholini, G. ibid. 28 429 (1976)).

Verken de kataleptogene egenskaper eller antagonisme for amfetamin eller apomorfin induserte stereotyper hos dyr har noen verdi som indikatorer for antipsykotisk potens for medikamenter for pasienter i klinikken. Det er også et behov for bedre antidepressanter med færre eller mindre alvorlige sideeffekter, spesielt de kardiotoxiske. Den terapeutiske effektivitet er langt fra ideel. Ytterligere i de fleste tilfeller er elektrokonvulsiv behandling mere effektiv enn et hvilket som helst til nå kjent antidepressantmedikament. I stedet for dagens antidepressanter som har en terapeutisk effektivitet i området 65-75% av pasientene bør ønskemålet for fremtidige depressanter være at de er effektive for mere enn 90% av pasientene.

Ytterligere er de nyere angstdempende midler ikke helt spesifikke. Ved siden av å dempe overdreven angst og spenning vil slike medikamenter gi sideeffekter såsom døshet, nedsatt aktpågivenhet og forstyrre den psykomotoriske aktivitet. En meget alvorlig ulempe ved de nye medikamenter er deres tendens til å forårsake toleranse eller fysisk avhengighet. Mange ganger utviser de også en synergistisk virkning når de kombineres med en alkohol eller andre depressanter.

Forbindelsene som fremstilles utgjør en ny prototyp som vil være nyttig ved behandling av mentale forstyrrelser eller sykdommer i det perifere nervesystem basert på den samme virkemekanisme som for mentale forstyrrelser. Betegnelsen "behandling av mentale forstyrrelser" er ment å innebefatte administrasjon av forbindelsene med formel I til en pasient som allerede er identifisert til å lide av

- psykotiske forstyrrelser og personlighetsforstyrrelser (van Praag, H.M., i *The Neurobiology of Dopamine*, Horn, A.A. et al., Ed., Academic Press, 1979, s. 655). I motsetning til klassiske neuroleptika og angstdempende midler har forbindelsene med formel I en balansert aktiverende potens og de bør derfor være nyttige som antidepressanter. Forbindelsene er også i stand til å lindre både fysisk og følelsesmessig smerte.
- 10 Forbindelsene med formel I har en ny farmakologisk profil som tidligere ikke er utvist av noen beskrevne forbindelser. Forbindelsene gir en langvarende inhibering av aggressiv oppførsel uten å forårsake noen beroligende virkning, katalepsi eller ataxia. I motsetning til typiske neuroleptika vil forbindelsene ikke antagonisere stereotypi induert i 15 rotter av amfetamin eller apomorfin. Disse farmakologiske egenskaper betyr at forbindelsene ikke vil indusere noen akutte ekstrapyrimidale sideeffekter eller tardive dyskinesia ved kronisk administrering. Ytterligere skulle forbindelsene 20 ikke innvirke på årvåkenheten, den mentale aktivitet eller koordinasjon av bevegelsene, hvilket er av betydning for utegående pasienter (pasienter som ikke er i hospital). Kun i høye doser blokkerer forbindelsene "condition avoidance response" (CAR) og "exploratory behaviour". Den potente 25 aktivitet ved aggresjonsforsøk er effektene på erkjennelses- og integrative prosesser så vel som inhibering av [³H]-spiroperidolbinding i definerte deler av hjernen indikative på ytterligere nytte ved psykotiske tilstander. Forbindelsene utviser meget potente analgetiske egenskaper som 30 ikke reverseres av naloxon.
- De analgetiske egenskaper for forbindelsene, mangel på bevi- sthetpåvirkning og mangel på hypnotisk- eller tilvennings- effekt betyr at forbindelsene burde være nyttige ved behand- 35 ling av kronisk lidelse ved forskjellige sykdommer såvel som ved akutt smerte i forbindelse med operasjoner såvel som ved smertefulle undersøkelser. De analgetiske og anti-inflam- matoriske effekter for disse forbindelser, effekten på det immunologiske system såvel som den psykotropiske effekt indi-

158504

6

kerer deres ytterligere anvendelse innen geriatrien og for reumatiske pasienter.

Den angstdempende effekt og beskyttende effekt ved induert stress hos dyr som utvises av forbindelsene vil være av nytte ved behandling av depressive sykdommer såvel som psykosomatiske forstyrrelser såsom ulcus hos mennesker.

De nye forbindelsene er svært nyttige ved behandling av aggressiv oppførsel hos dyr, spesielt griser og ved å fremme utvikling av et naturlig hierarki i grupper av dyr uten utbrudd av aggresjon og vil roe ned urolige og stressede dyr.

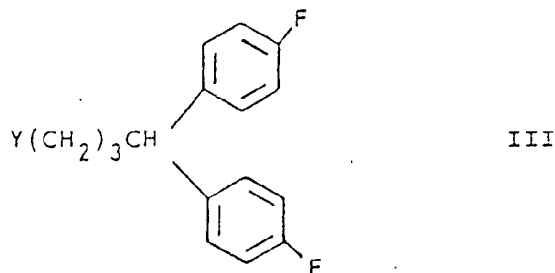
Forbindelsene utviser ingen eller få autonome sideeffekter og utviser en lav toksisitetsgrad.

Fremgangsmåten i henhold til foreliggende oppfinnelse ved fremstilling av de nye acylpiperaziner med formel I er kjennetegnet ved

A(a) ved å omsette et 1-acylpiperazin med formel II



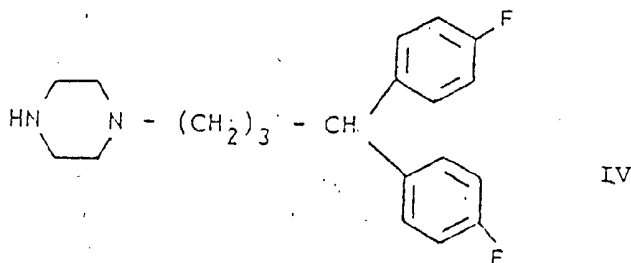
med et 4-substituert 1,1-diarylbutan med formelen III



hvor R' har den ovenfor angitte betydning og Y er halogen, fortrinnsvis Br eller annen reaktiv gruppe, eksempelvis en mesyl eller tosylestergruppe til å gi en forbindelse med formel I.

5

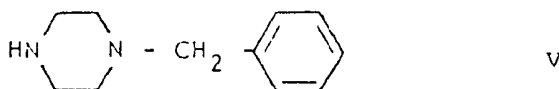
A(b) ved å omsette et 1-(4,4-diaryl-butyl)piperazin med formelen IV



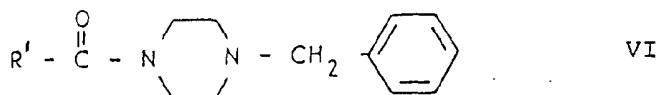
med et acylklorid med formelen $R'-COCl$ til å gi en forbindelse med formel I.

20 1-acylpiperazinene med formel II som anvendes ved foreliggende fremgangsmåte kan fremstilles ved en rekke reaksjonstrinn utgående fra:

B(a) ved å omsette et acylklorid med formelen $R'-COCl$ og et 1-benzyl-piperazin med formelen V



30 i kloroform eller lignende til å gi en forbindelse med formelen VI



35 Forbindelse med formel VI hydrogeneres over en edelmetallkatalysator til å gi forbindelsen med formel II.

I sekvensen A(a) blir forbindelsen med formel II omsatt med en forbindelse med formel III (syntese i henhold til fransk

158504

8

patent M 3695) i et egnet oppløsningsmiddel, såsom en lavere alkanol såsom metanol, etanol, n-butanol eller lignende, i nærvær av en syreakseptor, eksempelvis en passende base såsom et alkalimetallkarbonat eller bikarbonat, som anvendes
5 for å binde syren som frigjøres under reaksjonsforløpet til å gi forbindelsen med formel I. Forhøyde temperaturer kan anvendes for å fremskynde reaksjonsforløpet.

I sekvens A(b) blir forbindelsen med formel IV (fremstilt i
10 henhold til Hollandsk patentsøknad nr. 6.507.312) omsatt med et acylklorid R'-COCl i et egnet oppløsningsmiddel, eksempelvis dietyleter, kloroform, toluen eller lignende til å gi forbindelsene med formel I. Blandingen kan omsettes over et vidt temperaturområde fra 10°C til ca. 110°C, selv
15 om det er mulig å anvende temperaturer over og under dette området.

Vridningsprøven anvendes ofte for å undersøke analgetiske egenskaper (Witkin, L.B. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.
20 133, 400 (1961)). Hvis eddiksyre (0,5%, 15 ml/kg) injiseres intraperitonealt i mus (NMRI) vil det uten unntak fremkalle en vridende oppførsel som er karakterisert ved strekking av bakbena. Medikamentene som skal undersøkes ble administrert subkutant til seks hunnuser for hver dose 20 min.
25 før injeksjon av eddiksyre. Etter 10 min. ble musenes oppførsel studert i 5 min. ED₅₀ veriden er den dose som blokkerer vridningsoppførselen i 50% av dyrene under observasjonsperioden på 5 min.

Hannuser som underkastes lang isolasjon utvikler en aggressiv oppførsel mot hverandre når de bringes sammen to og to (Yen, C.Y. et al., Arch. Int. Pharmacodyn. 123, 179, (1959); Valzelli, L., Adv. Pharmacol. 5, 79 (1967)). Alle klinisk anvendte neuroleptika og antidepressiver undersøkt ved denne prøve inhiberte denne aggressive oppførselen, selv om deres aktivitet kan variere. Også angstdempende midler såsom diazepam er aktive med hensyn til denne aggressive oppførsel. Den kliniske korrelasjon av denne prøve indikerer beroligende og angstdempende aktivitet såvel som antiaggressive egenskaper i seg selv (Duncan, R.L. et al., J. Med. Chem. 13, 1 (1970)).

Denne type aggresjon er interessant fordi det er kjent at denne type følelsmessig oppførsel muligens kan lokaliseres i den limbske struktur i hjernen (MacLean, P.D., Psychosom. Med. 11, 338 (1949)).

5

Hver uke ble han-NMRI-mus med en vekt på 20-22 g isolert i "Makrolon" bur i tre uker med en diet og vann ad libitum. En papp-plate ble plassert mellom burene for å forhindre visuell kontakt.

10

For å undersøke aggressiviteten ble musene plassert to og to i et nøytralt område, nemlig et beger (14 cm høyt og med en diameter på 14 cm). Et par ansees som aggressive hvis begge dyr viser klare tegn til kamp innen 5 min. Denne kamp er særpreget ved bitt og skrik. Straks en kamp kan observeres ble musene separert og ført tilbake til deres egne bur. (Hver annen mus merkes). Hvis kun en av de to mus utviser aggressiv oppførsel så bringes den aggressive mus sammen med en annen til å gi et par med like aggressive mus. Dyrene som ikke viste noen aggresjon ble forkastet. Frekvensen som slike to og to mus utviser kamplyst varierer fra 50-100% avhengig av årstiden. Bestanddelen som skal undersøkes administreres subkutant (0,2-0,4 ml/20 g). Musene bringes sammen to og to 0,5 timer etter injeksjonen for prøver av 5 min. varighet. Den rapporterte ED₅₀ verdi (mg/kg) er dosen som inhiberer aggressiv oppførsel av 50% av parene 0,5 timer etter administrering av medikamentet.

15

20

25

30

35

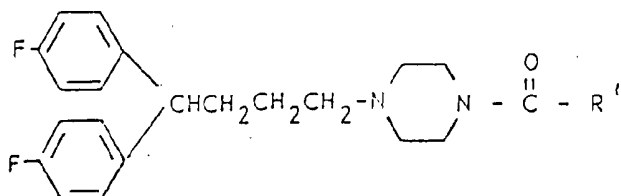
I den hensikt å oppdage nye psykotropiske substanser med antiaggressive egenskaper har farmakologer anvendt flere forskjellige modeller. En anvendt modell er rotters musedreping (muricid) (Vogel, J.R. i Industrial Pharmacology, bind 2, Antidepressants, Stuart, F. og Lal, H., Ed., Futura Publishing Company, 1975, s. 99), som er basert på en eksisterende aggresjon mellom arter (Karli, P., Behaviour 10, 81 (1956)). Denne form for aggresjonsoppførsel som er antatt å være av rovdyraktig natur er fysiologisk og topografisk forskjellige fra andre aggresjonsformer (O'Boyle, M., Psychol. Bull. 81, 261 (1974)). Musedreping er en spontan

158504

10

oppførsel for visse rottestammer, eksempelvis hanner av sort-hodede Long-Evans rotter.

- Hanner av svarthodede Long-Evans rotter plassert i individuelle bur ble anvendt. Ved å undersøke et antall rotter ble det erholdt en koloni rotter som drepte en mus hver gang en slik ble innført i rottens bur, ved å bite musen gjennom cervikal spinalstrengen.
- 10 Hver rotte ble undersøkt med hensyn til musedrepeoppførsel (drepe en mus i løpet av 5 min.) før hvert forsøk og tjente således som sin egen positive kontroll. For hvert dosenivå ble seks positive rotter utvalgt og substansen som skulle undersøkes ble administrert ved subkutan injeksjon. Dosene ble valgt til å gi en doseresponskurve og den midlere effektive dose (ED₅₀, mg/kg) ble beregnet ved hjelp av lineær regresjon. Rottene ble undersøkt en og to timer etter subkutaninjeksjon.



Tabell 1. Analgetiske egenskaper

Forbindelse	R'	ED ₅₀ , mg/kg, s.c.
1	Et	0,5
2	iso-Pr	1,1
3	cyklo-Pr	0,8
A, Morfin ^{a)}		4,2 1,6
^{a)} Merck Indeks, 9. utg., 6108		

Tabell 2. Spontan musedreping

5	Forbindelse	R'	ED ₅₀ , mg/kg s.c.	
			1 time	2 timer
	1	Et	1,0	1,8
	3	cyklo-Pr	2,6	3,7
	Amitriptylin ^{a)}		>10	6,4
	B		>10	>10
10	a) Merck Indeks, 9. utg., 504			

Tabell 3. Aggressiv oppførsel induisert ved isolering.

15	Forbindelse	R'	ED ₅₀ , mg/kg, s.c.
	1	Et	2,8
	3	cyklo-Pr	1,4
	Klorpromazin ^{a)}		1,4
20	Amitriptylin ^{b)}		5
	Diazepam ^{c)}		6,7
	B		10
25	a) Merck Indeks, 9. utg., 2175		
	b) Merck Indeks, 9. utg., 504		
	c) Merck Indeks, 9. utg., 2961		

Basene med formel I kan omdannes til terapeutisk aktive, ikke-toksiske syreaddisjonssalter ved behandling med en passende syre, såsom en uorganisk syre eksempelvis en hydrohalogensyre, spesielt saltsyre og hydrobromsyre eller svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre o.l. eller en organisk syre såsom eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, melkesyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre o.l. syrer. Eventuelt kan saltformene omdannes ved behandling med alkali til den frie baseform. De fremstilte forbindelser med formel I er meget stabile i vandige oppløsninger og andre lignende farmakologiske blandinger. For-

bindelsene er således velegnede for fremstilling av sterile oppløsninger.

5 Effektive mengder av enhver av de foregående farmakologisk aktive forbindelser med formel I kan administreres til mennesker eller dyr for terapeutiske formål i henhold til vanlige administrasjonsruter og i vanlige former såsom orale oppløsninger, emulsjoner, suspensjoner, piller, tabletter og kapsler, i farmasøytisk akseptable bærere og parenteralt i 10 form av sterile oppløsninger. For parenteral administrasjon av den aktive substans kan bæreren eller eksipienten være en steril, parenteral akseptabel væske, eksempelvis vann eller en parenteralt akseptabel olje, eksempelvis arakidinolje.

15 Selv om meget små mengder av de aktive materialer som fremstilles er effektive når en mindre terapeutisk behandling er innebefattet eller i de tilfeller hvor administrasjonen til personer med en relativ lav kroppsvekt vil enhetsdosene vanligvis være fra 2 mg og oppover til fortrinnsvis 25, 50 20 eller 100 mg eller også høyere avhengig av tilstanden som skal behandles, pasientens alder og vekt såvel som reaksjon på medikamentene.

25 En enhetsdose kan være fra 0,1 til 200 mg, fortrinnsvis 10-50 mg. Daglige doser bør fortrinnsvis være 10-200 mg. Den eksakte individuelle dose såvel som daglige doser vil naturligvis bestemmes i henhold til standard medisinske prinsipper under oppsyn av en lege eller veterinær.

30 De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

35

Eksempel 1 (Mellomprodukt)1-cykloheksankarbonyl-4-benzylpiperazin

- Til en oppløsning av 21,2 g (0,12 mol) 1-benzylpiperazin i 100 ml CHCl_3 ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 min. en
- 5 oppløsning av 15,0 g (0,10 mol) cykloheksankarbonylchlorid i 50 ml CHCl_3 . Blandingen fikk henstå ved romtemperatur i 45 min. og ble deretter gjort basisk ved tilsetning av 5 g natriumhydroksyd i 50 ml vann. Det ikke-vandige lag ble separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten
- 10 ble destillert ved kp. $150-56^\circ\text{C}$ ved 0,1-0,2 mm Hg til å gi 21,2 g 1-cykloheksankarbonyl-4-benzylpiperazin.

Eksempel 2 (Mellomprodukt)1-cykloheksankarbonylpiperazinhydroklorid

- 15 14,3 g (0,05 mol) 1-cykloheksankarbonyl-4-benzylpiperazin oppløst i 250 ml etanol og surgjort med konsentrert salt-syre ble behandlet med hydrogen over en palladiumkatalysator ved 105 kp/cm^2 ved 100°C . Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og oppløsningsmiddelet fjernet under nedsatt
- 20 trykk. Resten ble oppløst i isopropanol. Etter en kort henstand falt det ut hvite krystaller som ble oppsamlet ved filtrering til å gi 10 g 1-cykloheksankarbonylpiperazinhydroklorid.

25 Eksempel 31-cykloheksankarbonyl-4-[4,4-(di-p-fluorfenyl)butyl]piperazinhydroklorid

- Til 7,0 g (0,03 mol) 1-cykloheksankarbonylpiperazinhydroklorid ble tilsatt en oppløsning av 1,5 g natriumhydroksyd i
- 30 50 ml vann. Blandingen ble ekstrahert med CHCl_3 . De kombinerte ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble oppløst i 10 ml etanol og 10,0 g (0,036 mol) 4-klor-1,1-(di-fluorfenyl)-butan og 5,0 g natriumbikarbonat ble tilsatt. Oppløsningen ble oppvarmet under tilbakeløp i 36 timer. 100 ml vann ble tilsatt og blandingen
- 35 ekstrahert to ganger med CHCl_3 . De kombinerte ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble oppløst i en etanol-eterblanding og hydrokloridet ble utfelt med etanolisk HCl. Faststoffet ble oppsamlet ved fil-

158504

14

trering og omkrystallisert fra 2-butanol til å gi 8,2 g
1-cykloheksankarbonyl-4-[4,4-(di-p-fluorfenyl)butyl]piper-
azinhydroklorid. Smeltepunkt 156-58°C.

5 Eksempel 4

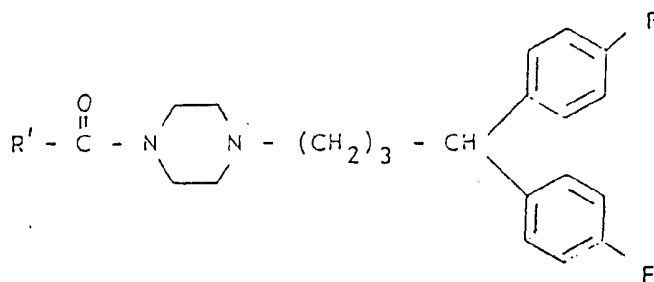
1-etylkarbonyl-4-[4,4-(di-p-fluorfenyl)butyl]-piperazin-
hydroklorid

Til en oppløsning av 3,3 g (0,01 mol) 1-[4,4-(di-p-fluor-
fenyl)butyl]piperazin i 15 ml CHCl_3 ble tilsatt dråpevis
10 i løpet av 15 min. 1,05 g (0,011 mol) propionylklorid i 15 ml
 CHCl_3 . Blandingen fikk henstå ved romtemperatur i 1 time
og gjort basisk med 0,8 g natriumhydroksyd i 25 ml vann.
Det ikke-vandige lag ble separert, tørket over natriumsul-
fat og konsentrert.


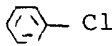


15

Den gjenværende olje ble oppløst i 2-butanon og hydroklori-
det ble utfelt med etanolisk HCl. Faststoffet ble oppsamlet
ved filtrering og omkrystallisert fra 2-butanon til å gi 3,2
g 1-etylkarbonyl-4-[4,4-(di-p-fluorfenyl)butyl]-piperazin-
20 hydroklorid. Smp. 171-173°C.

TABELL IV



158504

		15			
Eksmepel	Fremgangsmåte ifølge eksempel	R'	Smp. a) °C	Salt	
	5	4	n-C ₃ H ₇	123-124	HCl
	6	4	iso-C ₃ H ₇	256-158	HCl
5	7	4	cyklo-C ₃ H ₅	165-166	HCl
	8	4	n-C ₄ H ₉	143-144	HCl
	9	1+2+3	tert-C ₄ H ₉	174-175	HCl
	10	4	n-C ₇ H ₁₅	120-121	HCl
10	11	4		191-192	HCl
	12	4	 Cl	221-222	HCl
	13	4	CH ₂ - 	186-187	HCl
15	14	4	CH ₂ CH ₂ - 	173-174	HCl

a) Smeltepunktene er ukorrigerede

20

25

30

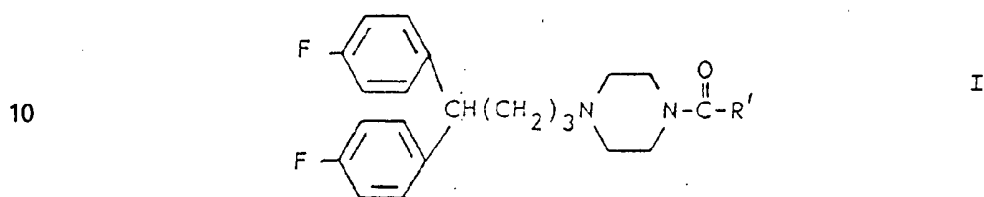
35

158504

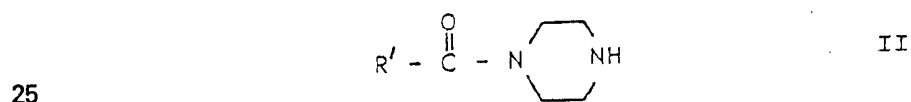
16

P a t e n t k r a v

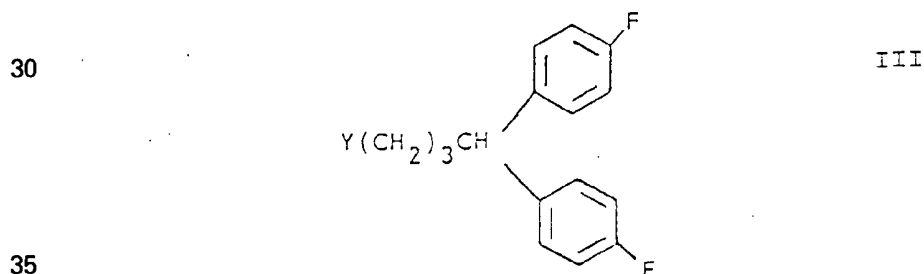
- 5 Analogifremgangsmåte ved fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med den generelle formel (I)



- 15 hvori R' er en forgrenet eller uforgrenet alkylkjede med 2-10 karbonatomer, fortrinnsvis 2-3 karbonatomer, cykloalkyl med 3-8 karbonatomer, fortrinnsvis 3 karbonatomer, fenylalkyl med 7-9 karbonatomer eller en usubstituert fenylgruppe eller fenyl substituert med 1-3 fluoratomer, kloratomer eller bromatomer, eller med $-CF_3$,
- 20 samt farmakologisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d å omsette et 1-acylpiperazin med formel II



med en 4-substituert 1,1-diarylbutan med formelen III



hvori R' har den ovenfor angitte betydning, Y er halogen, fortrinnsvis Br eller annen reaktiv gruppe, eksempelvis en

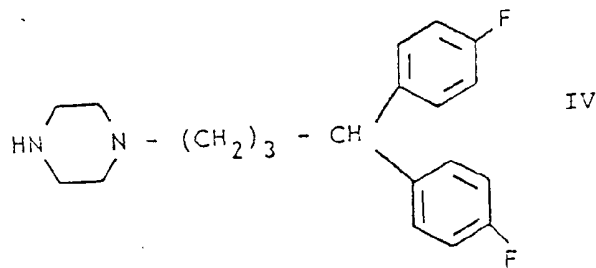
158504

17

mesyl- eller tosylestergruppe;
eller å omsette en 1-(4,4-diaryl-butyl)piperazin med formel
IV

5

10



15 med et acylklorid med formelen $R'-COCl$.

20

25

30

35