

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 812808 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 812808

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.09.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.09.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.03.1982**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

12.09.1980 NL 8005133

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Duphar International Research B.V, C.J. van Houtelaan 36, 1381 CP WEESP, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Haeck, Hans Heinz, TOWN UNKNOWN, ALANKOMAAT, (NL)

2 • Hillen, Feddo Cornelius, TOWN UNKNOWN, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Fenyyllipiperatsiinijohdannaiset, joilla on antiagressiivista aktiivisuutta.

Fenylpiperazinderivat med antiagressiv aktivitet.

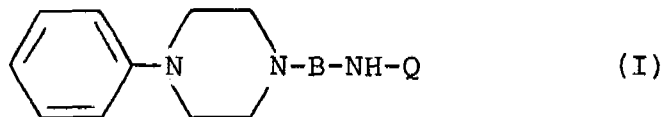
Fenyylipiperatsiini johdannaiset, joilla on antiaggressiivista aktiivisuutta

Keksintö liittyy uusiin fenyylipiperatsiini johdannaisiin, näiden yhdisteiden valmistukseen ja lääkevalmistuksiin, jotka sisältävät aktiivisena aineena vähintään yhtä näistä yhdisteistä.

Erilaiset fenyylipiperatsiini johdannaiset, joilla on eri tyyppisiä farmakologisia ominaisuuksia, ovat tunnettuja yhdisteitä.

US-patentti n 2 722 529 esimerkiksi liittyy kaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin

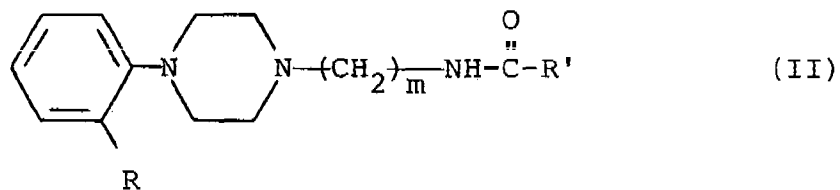
15



jossa B on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä sisältäen 2-6 hiiliatomia ja Q on asyyliryhmä, sulfonyyliryhmä tai karbamoyyliryhmä. Näillä yhdisteillä esitetään olevan voimakas sympatolyttinen vaikutus ja joissakin tapauksissa verenvainetta alentava vaikutus.

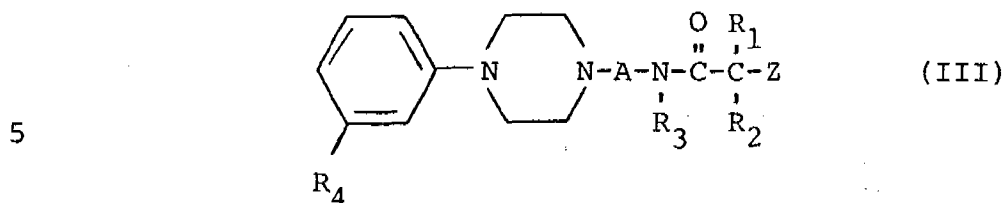
Edelleen US-patentista nro 2 833 770 tunnetaan ryhmä yhdisteitä, joilla on yleiskaava (II)

30



jossa R on kloori- tai bromiatomi, R' on vety tai metyyli-ryhmä ja m on kokonaisluku 2-5. Myös näiden yhdisteiden sympatolyttinen vaikutus on tunnettu.

On havaittu, että fenyylipiperatsiini johdannaisilla, joilla on kaava (III)



jossa R_1 on vetyatomi, metyyli-ryhmä tai substituoitu tai substituoimaton fenyyli-ryhmä, R_2 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä tai R_1 ja R_2 yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat syklisen C_{3-7} -alkyyli-ryhmän, R_3 on vetyatomi tai C_1 - tai C_2 -alkyyli-ryhmä, R_4 on trifluorimetyyli-ryhmä, A on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4} -alkyyli-ryhmä ja Z on C_{5-7} -sykloalkyyli-ryhmä, fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, jossa on 1, 2 tai 3 substituenttia seuraavasta ryhmästä: alkyyli, alkoksi, halogeeni ja CF_3 , furanyyli-ryhmä, pyridyyli-ryhmä tai pyrimidyyli-ryhmä, valinnaisesti substituoitu bentsyyli-, aryylioksi-, aryyli-tio-, aryyli-sulfonyyli-, aryyli-sulfinyyli- tai heteroaryylioksi-ryhmä ja niistä johdetuilla suoloilla on voimakas antiaggressiivinen vaikutus. Joillakin tähän ryhmään kuuluvista yhdisteistä on lisäksi jonkin verran kipua lievittävää vaikutusta.

Yllättävästi tämä keksinnön mukaisten yhdisteiden antiaggressiivinen vaikutus ei osoittautunut liittyvän sympatolyttisiin ominaisuuksiin, joita on todettu edellä mainituille aikaisemmin tunnetuille ja rakenteellisesti läheisille yhdisteille, jotka ominaisuudet ovat ei-toivottuja antiaggressiivisille aineille.

Muita ei-toivottuja sivuvaikutuksia, sellaisia kuin dopamiinia pilkkovia, lihaksia rentouttavia tai rauhoittavia ominaisuuksia, jotka ovat ei-toivottuja antiaggressiivisesti käytettäville aineille, ei myöskään esiinny annostuksissa, joissa antiaggressiivinen vaikutus esiintyy.

On erityisen hämmästyttävää, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakas ja vielä erityisemmin selektiivinen antiaggressiivinen vaikutus, koska rakenteel-

lisesti hyvin läheisillä tunnetuilla yhdisteillä on varsin erilainen farmakologinen aktiivisuusmalli.

Yhdisteiden aktiivisuus (ED_{50} -arvo) määritettiin kokeessa antiaggressiivisesta aktiivisuudesta eristetyillä hiirillä [Advances in Pharmacol. 5, (1967), 79]. Tässä kokeessa koiraspuolisia albiinohiiriä pidettiin eristettyinä neljän viikon ajan ja sitten valittiin hiiret kokeeseen osoittamansa taistelukäyttäytymisen perusteella. Valintaperusteena on kolmen tai useamman taistelujakson esiintyminen kolmen minuutin kuluessa siitä, kun hiiri, jota ei oltu pidetty eristettynä, asetettiin eristettynä pidetyn hiiren häkkiin.

Tutkittavat yhdisteet annosteltiin valituille hiirille oraalisesti. Kuhunkin annostussarjaan käytettiin viisi hiirtä. 60 minuuttia tutkittavien yhdisteiden annostelun jälkeen arvioitiin eläinten taistelukäyttäytyminen uudelleen. Tutkittava yhdiste on inaktiivinen käytetyllä annostelutasolla, jos myös tällä kertaa havaittiin kolme tai useampia taistelujaksoja kolmen minuutin kuluessa siitä, kun hiiri, jota ei oltu pidetty eristyksissä, asetettiin eristyksissä pidetyn hiiren häkkiin. Saaduista tuloksista laskettiin ED_{50} -arvo milligrammoina aktiivista ainetta kilogrammaa ruumiin painosta kohti. Keksinnön mukaisten yhdisteiden ED_{50} -arvot ovat pienempiä kuin 10 mg/kg ja ovat useimmissa tapauksissa välillä 1-5 mg/kg.

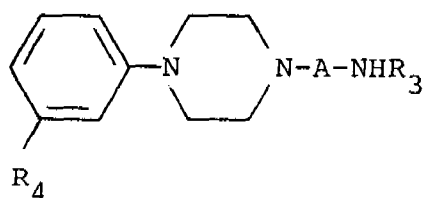
Koska keksinnön mukaisilla yhdisteillä sympatolyttista vaikutusta tai myöskään muita ei-toivottuja, tunnetuille yhdisteille ominaisia sivuvaikutuksia ei todettu, uudet yhdisteet ovat erityisen sopivia, johtuen hämmästyttävästä selektiivisesti antiaggressiivisesta vaikutusmallistaan, käytettäväksi intrapunitiivisen ja ekstrapunitiivisen käyttäytymisen ja selkeän aggressiivisuuskäyttäytymisen hoidossa ihmisellä ja eläimillä.

Lääkinnällisen käytön suhteen ihmisillä on ennen kaikkea harkittava aggressiivisten oireiden hallintaa psykiatrisissa sairauksissa ja psykopatologisen aggression vakavissa muodoissa.

Käyttömahdollisuutena eläinlääkinnällisellä alueella on harkittava erityisesti niitä aggressiomuotoja, jotka esiintyvät kuljetettaessa karjaa ja pidettäessä näitä eläinryhmiä samassa kuljetuksessa.

- 5 Määrä, annostelutiheys ja -muoto voi vaihdella kussakin yksityisessä tapauksessa, ne riippuvat myös häiriöiden luonteesta ja vakavuudesta. Yleensä annostus välillä 5-500 mg ja mieluummin 25-150 mg on sopiva päivittäiseen käyttöön ihmiselle.
- 10 Eläinlääkinnällisiin tarkoituksiin annostus on mieluummin 0,1 - 10 mg/kg ruumiinpainoa kohti.
- Tämän keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet ja niiden suolat voidaan valmistaa tunnettujen vakiomenetelmien avulla sellaisiksi lääkevalmisteiksi kuin pillerit, 15 tabletit, päällystetyt tabletit, päällystetyt tabletit, kapselit, jauheet, injektiooliuokset ja näiden kaltaiset valmisteet käyttämällä tavanomaisia lisäaineita, kuten kiinteät ja nestemäiset kantaja-aineet.
- Esimerkkeinä farmaseuttisesti käyttökelpoisista ha- 20 poista, joiden kanssa tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voivat muodostaa suoloja, voidaan mainita suolahappo, rikkihappo, typpihappo, sitruunahappo, fumaarihappo, omenahappo, viinihappo, metaanisulfonihappo, bentsoehappo ja muut näiden kaltaiset hapot.
- 25 Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan valmistaa menetelmillä, jotka soveltuvat vastavankaltaisten yhdisteiden synteesiin. Tämän vuoksi keksintö liittyy myös näiden uusien yhdisteiden ja niiden suolojen valmistukseen.
- 30 Riippuen fragmenttien R_1 - R_4 , A ja Z rakenteesta, yleisen kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa vähintään yhdellä seuraavista menetelmistä:
- a) Yleisen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen

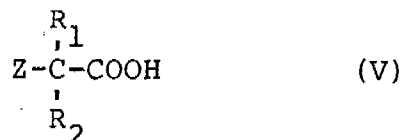
35



(IV)

jossa R_3 , R_4 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, reaktiossa kaavan (V) mukaisen yhdisteen esterin (mieluummin metyyli- tai etyyliesteri) kanssa

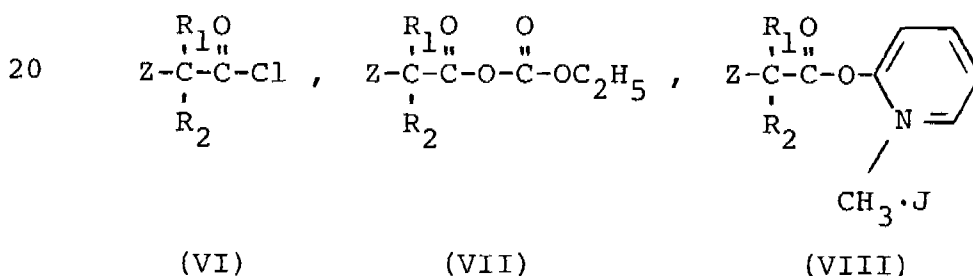
5



jossa R_1 , R_2 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

10 Reaktio suoritetaan edullisesti ylimäärän kanssa esterinä, sopivassa liuottimessa ja lämpötilassa välillä huoneen lämpötila - käytetyn liuottimen kiehumispiste [ks. J. Pharm. Soc. Japan 62 (1942), 531].

15 b) kaavan (IV) mukaisen yhdisteen reaktiossa kaavan (VI) mukaisen happohalogenidin tai kaavan (VII) mukaisen seka-anhydridin tai kaavan (VIII) mukaisen esterin kanssa [ns. Mukayman esteri; ks. Chem. Letters 1163 (1975)].

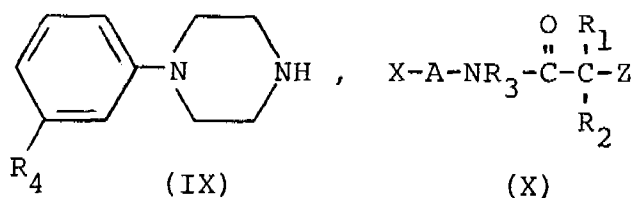


25

Tämä reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, esim. tolueenissa, dioksaanissa, eetterissä, metyleenikloridissa tai tetrahydrofuraanissa ja lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen 30 välillä.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa kaavan (IX) mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan (X) mukaisen yhdisteen kanssa.

35



Näissä kaavoissa R_1 - R_4 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on ns. irtoava ryhmä, mieluummin kloori, bromi tai tosylaatit. Reaktio voidaan suorittaa joko inertin orgaanisen liuottimen kanssa tai ilman sitä. Sopivia

5 liuottimia ovat esim. metyylietyyliketoni, dimetyyliformamidi, tetrahydrofuraani, petrolieetteri, alkoholi ja asetonitriili. Happoa sitovana aineena käytetään mieluummin NaHCO_3 tai kaliumkarbonaattia. Reaktiolämpötila on tavallisesti huoneen lämpötilan ja käytetyn liuottimen refluksointilämpötilan välillä ja reaktion kesto aika vaihtelee muutamasta tunnista noin 20 tuntiin.

Kaavan (III) mukaisia tämän keksinnön yhdisteitä, joissa R_3 on alkyyliryhmä ja R_1 , R_2 , R_4 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa myös kaavan (III)

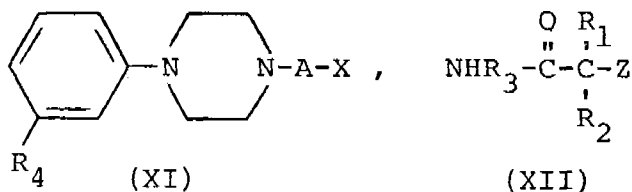
15 mukaisten yhdisteiden, joissa typpi atomi on substituointon, reaktiolla yhdisteen R_3Y kanssa, jossa R_3 on alkyyli ja Y on halogeeni (mieluummin jodi) tai $(\text{SO}_4)_{1/2}$.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, esim. bentseenissä, dimetyylisulfoksidissa tai dimetyyli-

20 formamidissa, vahvan emäksen, kuten esim. KOH tai NaOH läsnäollessa vedettömissä olosuhteissa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja liuottimen refluksointilämpötilan välillä [ks. J. Org. Chem. 13 (1949), 1099].

Samanlaisissa reaktio-olosuhteissa kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kaavan (XI) mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan (XII) mukaisen yhdisteen kanssa, joissa kaavoissa R_1 - R_4 , A, Z ja X tarkoittavat samaa kuin edellä.

30

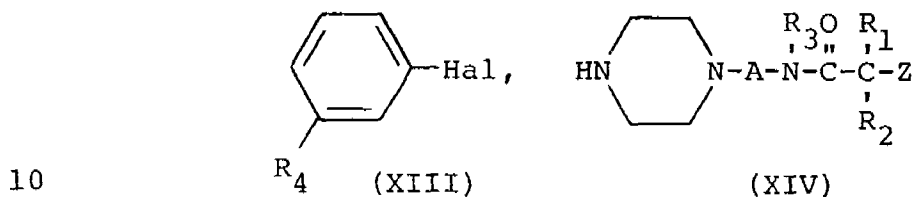


35

Kaavan (III) mukaisia tämän keksinnön yhdisteitä, joissa R_4 on trifluorimetyyli, voidaan valmistaa kaavan

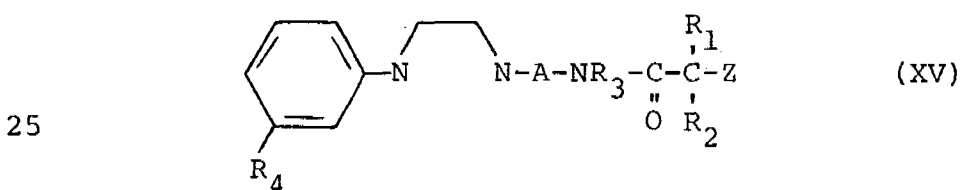
(XIII) mukaisen yhdisteen, jossa R_4 on trifluorimetyyli ja Hal on halogeeni, mieluummin bromi, reaktiolla kaavan (XIV) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_1-R_3 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

5



Tämä reaktio suoritetaan liuottimessa, esim. dimetyylisulfoksidissa, happoa sitovan aineen, esim. Na_2CO_3 , läsnäollessa. Reaktioseosta hämmennetään kohotetussa lämpötilassa (100-180°C) muutamia tunteja (ks. DE-hakemusjulkaisu nro 2 024 826).

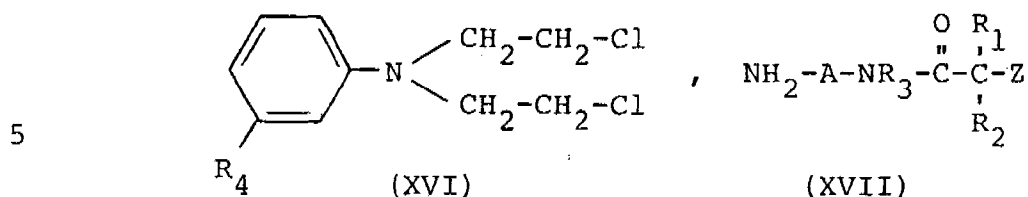
Edelleen, kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa muuttamalla kaavan (XV) mukaisen yhdisteen rakennetta, jossa kaavassa R_1-R_4 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, 1,2-dibromietaanin avulla.



Reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, kuten dioksaanissa tai butanolissa happoa sitovan aineen, esim. K_2CO_3 , läsnäollessa ja lämpötilassa 20-120°C [ks. Arzneimittel Chemie 27 (11), (1977), 2077-2086].

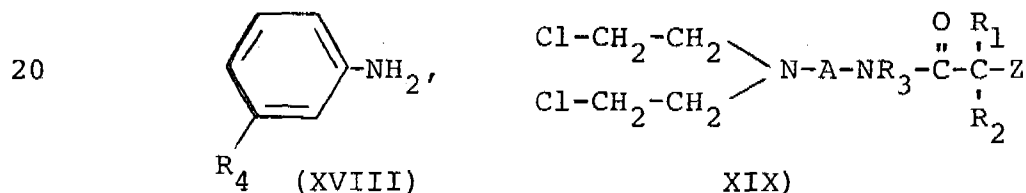
Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa saattamalla kaavan (XVI) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (XVII) mukaisen yhdisteen kanssa

35



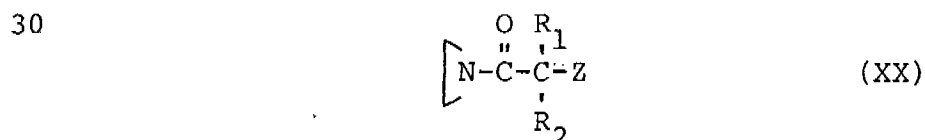
joissa kaavoissa $\text{R}_1\text{-R}_4$, A ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä. Reaktio suoritetaan mieluummin liuottimessa, esim. butanolissa, happoa sitovan aineen, esim. K_2CO_3 läsnäollessa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan välillä (ks. GB-patentti nro 943 739).

Edelleen, kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa samanlaisissa reaktio-olosuhteissa kaavan (XVIII) mukaisen yhdisteen reagoidessa kaavan (XIX) mukaisen yhdisteen kanssa



joissa $\text{R}_1\text{-R}_4$, A ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä [ks. Coll. Czech. Chem. Comm. 6 (1934), 2117].

Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä, joissa A on ryhmä $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, voidaan valmistaa kaavan (IX) mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan (XX) mukaisen yhdisteen kanssa



joissa $\text{R}_1\text{-R}_4$ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä. Näitä kah- ta reaktiokomponenttia kuumennetaan 100°C :ssa 1-6 tunnin ajan mieluummin ilman liuotinta. Kuitenkin lähtöaineet voivat myös reagoida liuottimessa, sellaisessa kuin asetoni,

metyylietyyliketoni tai tolueeni, lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen välillä.

Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1-R_4 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä ja A on metyleeniryhmä, voidaan myös valmistaa saattamalla kaavan (IX) mukainen yhdiste ragoimaan kaavan (XII) mukaisen yhdisteen kanssa formaliinin alkoholiliuoksessa, lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja liuottimen kiehumispisteen välillä.

10 Tarkempia yksityiskohtia keksinnöstä kuvataan seuraavissa valikoiduissa esimerkeissä:

Esimerkki 1

N- $\sqrt{2}$ -{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli}etyyli-7-1-fenyyllisykloheksaanikarboksamidi·HCl

15 10 mmoolia (2,73 g) 2- $\sqrt{4}$ -(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli-7-etyyliamiinia liuotetaan 20 ml:aan metyleenikloridia. Samalla sekoittaen lisätään tipoittain liuos, jossa on 11 mmoolia (2,45 g) 1-fenyyllisykloheksaanikarbonyylikloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia.

20 Kun reaktioseos on seissyt huoneen lämpötilassa 12 tunnin ajan, se haihdutetaan kuivaksi vakuumia käyttäen ja jäännös uudelleenkiteytetään metyleenikloridi/eetteriliuoksesta (1:1). Täten saatu materiaali vielä kerran uudelleenkiteytetään etyyliasetaatista, jonka jälkeen saadaan ot-
25 kossa mainittu yhdiste, jonka sulamispiste on 149-150°C.

Yhdenmukaisella suorituksella valmistettiin seuraavat yhdisteet alla mainituista lähtöaineista:

1) N- $\sqrt{2}$ -{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli}etyyli-7-1-fenyyllisyklopropanikarboksamidi·HCl, su-
30 lamispiste 176,5 - 178,5°C, 2- $\sqrt{4}$ -(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli-7-etyyliamiinista ja 1-fenyyllisyklopropanikarbonyylikloridista.

2) N- $\sqrt{2}$ -{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli}etyyli-7-N-metyyli-1-fenyyllisykloheksaanikarboksamidi·
35 HCl, sulamispiste 188-190°C, 2- $\sqrt{4}$ -(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli-7-etyylimetyyliamiinista ja 1-fenyyllisykloheksaanikarbonyylikloridista.

3) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 nyylil $\}$ etyyli]-1-(4-kloorifenyyli)sykloheksaanikarboksamidi.
 HCl, sulamispiste 134,5 - 135,6°C, 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyy-}$
 lifenyyli)-1-piperatsinyyli]-etyyliamiinista ja 1-(4-kloori-
 5 fenyyli)sykloheksaanikarbonylikloridista.

4) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 nyylil $\}$ -1-metyylietyyli-1-fenyylisykloheksaanikarboksamidi.
 HCl, sulamispiste 120-129°C, 1- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyy-}$
 li)-1-piperatsinyyli]-2-propyyliamiinista ja 1-fenyylisyk-
 10 loheksaanikarbonylikloridista.

5) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 nyylil $\}$ etyyli]-difenyyliasetamidi $\cdot$ HCl, sulamispiste 103-105°C,
 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsinyyli]-etyyli-}$
 amiinista ja difenyyliasetyylikloridista.

6) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 nyylil $\}$ etyyli]-tienyyliasetamidi $\cdot$ HCl, sulamispiste 143 -
 144,5°C, 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsinyyli]-}$
 etyyliamiinista ja tienyyliasetyylikloridista.

7) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 20 nyylil $\}$ etyyli]-4-kloorifenoksiasetamidi $\cdot$ HCl, sulamispiste
 175,5 - 177°C, 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperat-}$
 sinyyli]-etyyliamiinista ja 4-kloorifenoksiasetyylikloridis-
 ta.

8) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 25 nyylil $\}$ etyyli]-tiofenoksiasetamidi, sulamispiste 183-184°C,
 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsinyyli]-etyyli-}$
 amiinista ja tiofenoksiasetyylikloridista.

9) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 nyylil $\}$ etyyli]-fenyylisulfonyyliasetamidi $\cdot$ HCl, sulamispiste
 30 220-223°C, 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsinyy-}$
 li]-etyyliamiinista ja fenyylisulfonyyliasetyylikloridista.

10) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 nyylil $\}$ etyyli]-sykloheksyyliasetamidi $\cdot$ HCl, sulamispiste 182,5 -
 183,5°C, 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsinyy-}$
 35 li]-etyyliamiinista ja sykloheksyyliasetyylikloridista.

Esimerkki 2

N-2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli}etyyli-7-dimetyyli-4-metoksifenyyliasetamidi·HCl

- 25 mmoolia (7,7 g) 2-4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli-etyyliamiinihydrokloridia suspendoitiin 10 ml:aan tolueenia ja sitten lisättiin 13,2 ml 20-%:ista Na₂CO₃:n vesiliuosta. Seos jäähdytettiin 0°C:seen, minkä jälkeen liuos, jossa oli 25 mmoolia (5,3 g) dimetyyli-4-metoksifenyyliasetyylikloridia 5 ml:ssa tolueenia, lisättiin tipoittain ja samalla sekoittaen noin 20 minuutin aikana. Sen jälkeen seosta sekoitettiin vielä 45 minuutin ajan 0°C:ssa, minkä jälkeen seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, jossa sekoitusta jatkettiin vielä kahden tunnin ajan. Sitten lisättiin vettä ja eetteriä. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesikerrosta uutettiin kahdesti eetterillä. Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin kerran 5 %:isella NaHCO₃-liuoksella ja kuivattiin MgSO₄ käyttäen. Liuottimien haihdutuksen jälkeen jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageeliä käyttäen etyyliasetaatte eluointiliuoksena. Täten saatu vapaa emäs liuotettiin 10 ml:aan etanolia ja 1 ekvivalentti suolahappoa etanolissa lisättiin. Kirkas liuos haihdutettiin sitten alennetussa paineessa ja jäännös uudelleenkiteytettiin isopropanoli/eetteriliuoksesta. Saadun, otsikossa mainitun yhdisteen sulamispiste oli 148 - 149,5°C.

Identtisellä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 1) N-2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli}etyyli-7-3-trifluorimetyylifenyyliasetamidi·HCl, sulamispiste 138-141°C, 2-4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli-etyyliamiinista ja 3-trifluorimetyylifenyyliasetyylikloridista.
- 2) N-2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli}-2-metyylietyyli-7-1-fenyyli-sykloheksaanikarboksamidi·maleaatti, sulamispiste 166°C, 2-4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli-propyyliamiinista ja 1-fenyyli-sykloheksaanikarbonylikloridista.

3) N- γ -[3-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsi-
nyyli}propyyli]-1-fenyyლისykloheksaanikarboksamidi, sula-
mispiste 120-129°C, 3- γ -[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-
piperatsinyyli]/propyyliamiinista ja 1-fenyyლისykloheksaani-
5 karbonyylikloridista.

2
/ 4) N- γ -[2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-piperatsi-
nyyli}etyyli]/dimetyyli-4-fluorimetyyliasetamidi, sulamis-
piste 89-90°C, 2- γ -[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsi-
nyyli]/etyyliamiinista ja dimetyyli-4-fluorifenyyliasetyy-
10 likloridista.

5) N- γ -[2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsi-
nyyli}etyyli]-4-metoksifenyyliasetamidi, sulamispiste 99-
101°C, 2- γ -[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]-
etyyliamiinista ja 4-metoksifenyyliasetyylikloridista.

15 6) N- γ -[2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsi-
nyyli}etyyli]-4-fluorifenyyliasetamidi, sulamispiste 95°C,
2- γ -[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]/etyyli-
amiinista ja 4-fluorifenyyliasetyylikloridista.

7) N- γ -[2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsi-
20 nyyli}etyyli]-2,6-dikloorifenyyliasetamidi, sulamispiste
156°C, 2- γ -[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]-
etyyliamiinista ja 2,6-dikloorifenyyliasetyylikloridista.

8) N- γ -[2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsi-
nyyli}etyyli]/dimetyyli-3-trifluorimetyylifenyyliasetamidi.
25 maleaatti, sulamispiste 108-109°C, 1- γ -[4-(3-trifluorimetyy-
lifenyli)-1-piperatsinyyli]/etyyliamiinista ja dimetyyli-3-
trifluorimetyylifenyyliasetyylikloridista.

9) N- γ -[2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsi-
nyyli}etyyli]-4-trifluorimetyylifenyyliasetamidi, sulamis-
30 piste 93-96°C, 2- γ -[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperat-
sinyyli]/etyyliamiinista ja 4-trifluorimetyylifenyyliase-
tyylikloridista.

10) N- γ -[2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsi-
nyyli}etyyli]/dimetyyli-4-trifluorimetyylifenyyliasetamidi
35 2- γ -[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]/etyyli-
amiinista ja dimetyyli-4-trifluorimetyylifenyyliasetyyli-
kloridista.

sp 2

11) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 $\text{nyyli}] \text{etyyli} / \text{fenoksisasetamidi} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, sulamispiste $145,5 - 147,5^\circ\text{C}$, 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 $\text{nyyli} / \text{etyyliamiinista}$ ja fenoksisasetyylikloridista.

5 12) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 2 $\text{nyyli}] \text{etyyli} / \text{bis-4-kloorifenoksisasetamidi} \cdot \text{maleaatti}$, sula-
 mispiste $182,5 - 183,5^\circ\text{C}$, 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 $\text{nyyli} / \text{etyyliamiinista}$ ja bis-4-kloorifenoksisasetyylikloridista.

10 Esimerkki 3

N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 $\text{nyyli}] \text{etyyli} / \text{dimetyylifenyyliasetamidi} \cdot \text{HCl}$

10 mmoolia (2,73 g) 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 $\text{nyyli} / \text{etyyliamiinia}$ liuotettiin 20 ml:aan mety-
 15 leenikloridia. Liuos, jossa oli 11 mmoolia (2 g) dimetyyli-
 fenyyliasetyylikloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisät-
 tiin tipoittain samalla sekoittaen. Sen jälkeen, kun reaktio-
 seos oli seissyt huoneen lämpötilassa kuuden tunnin
 ajan, lisättiin 15 ml 2N KOH, orgaaninen faasi erotettiin
 20 ja vesikerrosta uutettiin kahdesti metyleenikloridilla.
 Kerätty orgaaninen faasi pestiin kahdesti vedellä ja kui-
 vattiin K_2CO_3 käyttäen. Täten saatu liuos haihdutettiin
 alennetussa paineessa ja saatu jäännös liuotettiin 15 ml:aan
 etanolia. Sitten, kun 1 ekvivalentti suolahappoa alkoholis-
 25 sa oli lisätty, haihdutus alennetussa paineessa suoritet-
 tiin uudelleen ja täten saatu suola uudelleenkiteytettiin
 etanoli/eetteriliuoksesta. Tällä tavalla saadun otsikossa
 mainitun yhdisteen sulamispiste oli $134 - 136,5^\circ\text{C}$.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

30 1) N- $\{2-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 $\text{nyyli}] \text{etyyli} / -1-(4\text{-metyylifenyyli})\text{syklopentaanikarbonami-}$
 $\text{di} \cdot \text{HCl}$, sulamispiste $186-188^\circ\text{C}$, 2- $\{4-(3\text{-trifluorimetyyli-}$
 $\text{fenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 $\text{nyyli} / \text{etyyliamiinista}$ ja 1-(4-metyyli-
 $\text{fenyyli})\text{syklopentaanikarbonyylikloridista}$.

35 2) N- $\{4-[4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-1\text{-piperatsi-}$
 $\text{nyyli}] \text{butyyli} / -1\text{-fenyyli} \text{sykloheksaanikarbonamidi} \cdot \text{oksalaatti}$,
 sulamispiste $81,5 - 86^\circ\text{C}$, 4- $\{4-(3\text{-trifluorimetyylifenyyli})-$

1-piperatsinyyli/butyyliamiinista ja 1-fenyylisykloheksaanikarbonyylikloridista.

- 3) N-/2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli}etyyli/fenyyliasetamidi, sulamispiste 85-86°C,
 5 2-/4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli/etyyliamiinista ja fenyyliasetyylikloridista.

- 4) N-/2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli}etyyli/fenyylimetyyliasetamidi, sulamispiste 72-73°C,
 2-/4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli/etyyli-
 10 amiinista ja fenyylimetyyliasetyylikloridista.

Esimerkki 4

N-/2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli}-etyyli/sykloheksyyliasetamidi

- 10 mmoolia (1,43 g) sykloheksyylietikkahappoa ja
 15 10 mmoolia (1,4 ml) trietyyliamiinia liuotettiin 25 ml:aan kuivaa dioksaania. Liuos, jossa oli 10 mmoolia (0,96 ml) kloroformihapon etyyliesteriä 5 ml:ssa kuivaa dioksaania, lisättiin sitten tiipoittain huoneen lämpötilassa välillä 15-20°C. Sitten, kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen
 20 lämpötilassa yhden tunnin ajan, lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 10 mmoolia (2,73 g) 2-/4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli/etyyliamiinia 10 ml:ssa kuivaa dioksaania, lämpötila pidettiin alle 30°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin vielä tunnin ajan, minkä jälkeen muodostunut saos-
 25 tuma suodatettiin. Suodos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös uudelleenkiteytettiin sykloheksaanista. Täten saatu materiaali uudelleenkiteytettiin uudestaan sykloheksaani/eetteriliuoksesta, minkä jälkeen otsikossa mainittu yhdiste eristettiin. Sen sulamispiste oli 130-131°C.

- 30 Identtisellä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 1) N-/2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli}etyyli/(2-pyridyyli)asetamidi, sulamispiste 102,5 - 105,5°C, 2-/4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli/-
 35 etyyliamiinista ja 2-pyridyylietikkahaposta.

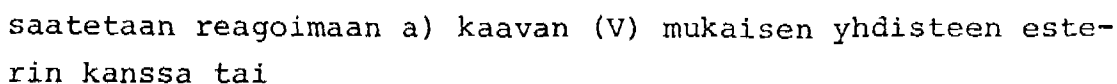
2) N-2-{4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsi-
nyyli}etyyli-7-(3-pyridyyli)asetamidi·HCl, sulamispiste
153,5 - 154°C, 2-4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperat-
sinyyli-etyyliamiinista ja 3-pyridyylietikkahaposta.

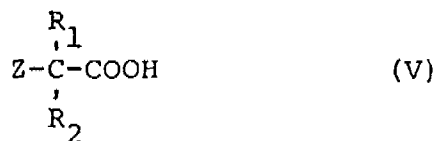
10



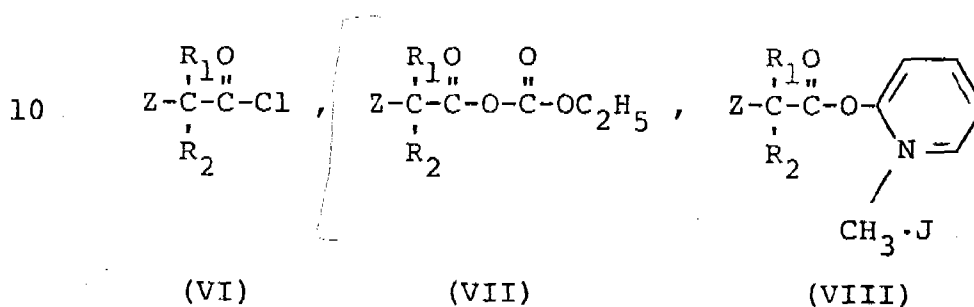
30

35





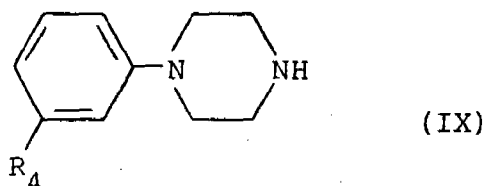
5 b) kaavan (VI) mukaisen happohalogenidin, kaavan (VII) mukaisen seka-anhydridin tai kaavan (VIII) mukaisen esterin kanssa



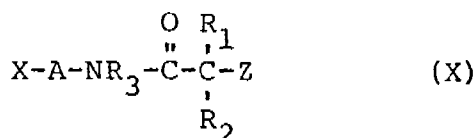
15

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan (IX) mukainen yhdiste

20



25 saatetaan reagoimaan kaavan (X) mukaisen yhdisteen kanssa



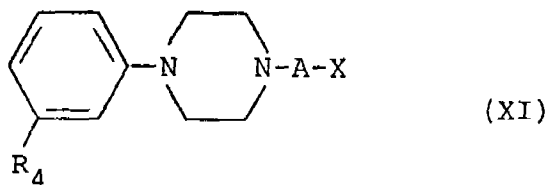
30

jossa R_1 - R_4 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja X on irtoava ryhmä, sellainen kuin kloori, bromi tai tosyylaatti.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan (III) mukainen yhdiste, jossa R_3 on alkyyliryhmä, valmistetaan saattamalla kaavan (III) mukainen yhdiste, jossa typpi-atomi on substioima-

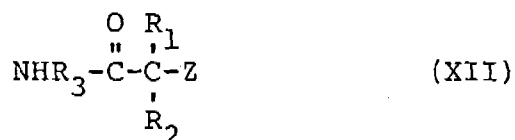
ton, reagoimaan yhdisteen R_3Y kanssa, jossa R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä ja Y on halogeeni tai ryhmä $(SO_4)_{1/2}$.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan (XI) mukainen yhdiste



10

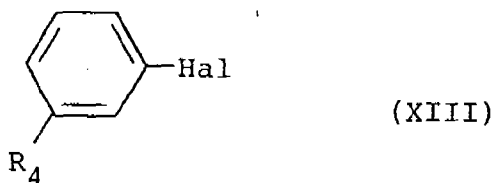
saatetaan reagoimaan kaavan (XII) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R_1-R_4 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja X tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 3.

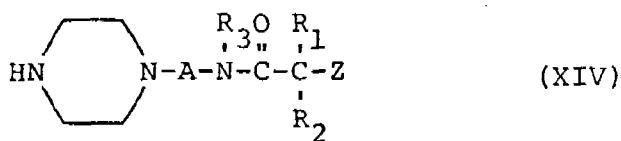
20

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan (XIII) mukainen yhdiste



30

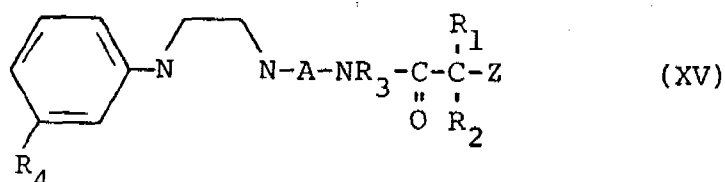
jossa Hal on halogeeniatomi ja R_4 on trifluorimetyyli, saatetaan reagoimaan kaavan (XIV) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R_1 - R_3 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan (XV) mukainen yhdiste

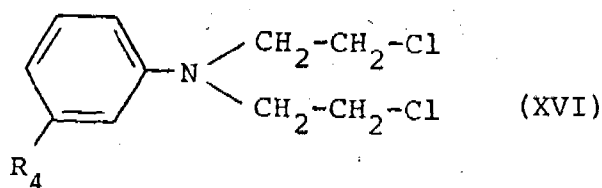
5



10 jossa R_1 - R_4 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan 1,2-dibromietaanin kanssa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan (XVI) mukainen yhdiste

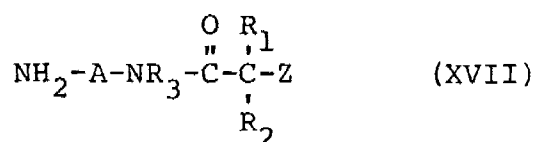
15



20

saatetaan reagoimaan kaavan (XVII) mukaisen yhdisteen kanssa

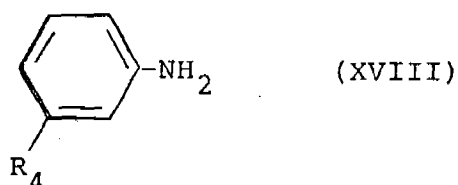
25



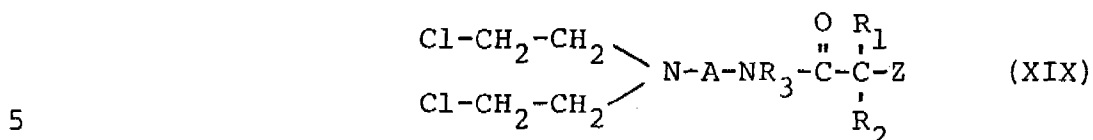
jossa R_1 - R_4 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan (XVIII) mukainen yhdiste

35

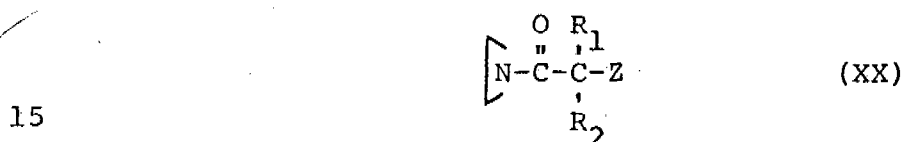


saatetaan reagoimaan kaavan (XIX) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R_1 - R_4 ja Z tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja A on ryhmä $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 10 t u n n e t t u siitä, että kaavan (IX) mukainen yhdiste
 saatetaan reagoimaan kaavan (XX) mukaisen yhdisteen kanssa

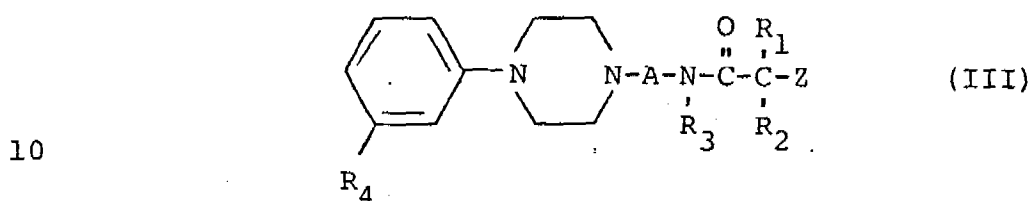


jossa R_1 - R_4 , A ja Z tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 20 t u n n e t t u siitä, että kaavan (IX) mukainen yhdiste
 te saatetaan reagoimaan kaavan (XII) mukaisen yhdisteen
 kanssa formaldehydin läsnäollessa, joissa kaavoissa A on
 metyleeniryhmä ja R_1 - R_4 ja Z tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1

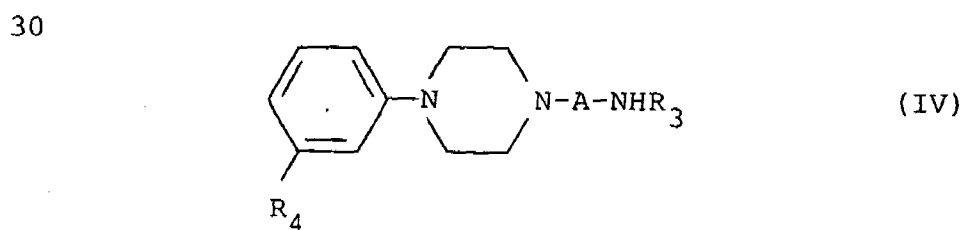
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt
aktiva fenylpiperazinderivat, k ä n n e t e c k n a t
5 därav, att antiaggressivt aktiva föreningar med formeln (III)



- vari R_1 är väte, metyl eller en eventuellt substituerad
fenylgrupp, R_2 är väte eller en metylgrupp eller R_1 och
15 R_2 tillsammans med kolatomen, vid vilken de är bundna,
bildar en cyklisk alkylgrupp med 3-7 C-atomer, R_3 är en
väteatom, en metylgrupp eller en etylgrupp, R_4 är en tri-
fluormetylgrupp, A är en rakkedjad eller förgrenad alkyl-
grupp med 1-4 C-atomer, och Z är en alkylgrupp med 5-7
20 C-atomer, en fenylgrupp eller en fenylgrupp som substitue-
rats med 1, 2 eller 3 substituenten, vilka valts bland
alkyl, alkoxi, halogen och CF_3 , en furanylgrupp, en pyri-
dylgrupp eller en pyrimidylgrupp, en eventuellt substi-
tuerad bensyl-, aryloxi-, aryltio-, arylsulfonyl-, aryl-
25 sulfinyl- eller heteroaryloxigrupp, och samt därav med
farmaceutiskt godtagbara syror framställs på ett för syn-
tesen av analoga föreningar känt sätt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t
därav, att en förening med formeln (IV)

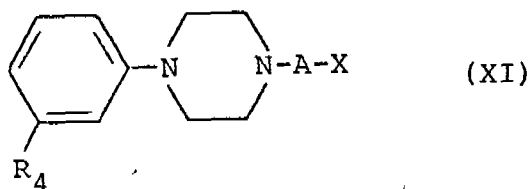


omvandlas med

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att en förening med formeln 3, vari
R₃ är en alkylgrupp, framställs genom omvandlade av en
förening med formeln (III), vilken ej substituerats vid
5 kväveatomen, med en förening med formeln R₃Y, vari R₃ har
ovan angivna betydelse och Y är halogen eller gruppen
(SO₄)_{1/2}.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att en förening med formeln (XI)

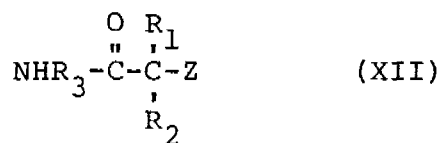
10



15

omvandlas med en förening med formeln (XII)

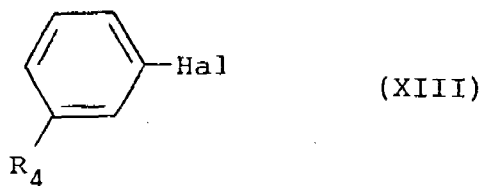
20



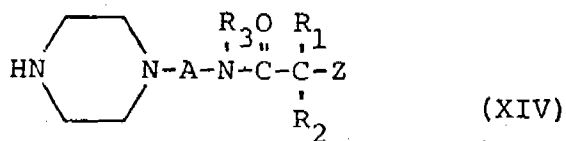
varvid R₁-R₄, A och Z har en patentkravet 1 angivna be-
tydelserna och X har den i patentkravet 3 angivna be-
25 tydelsen.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att en förening med formeln (XIII)

30



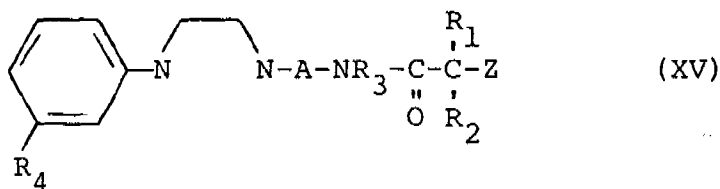
35 vari Hal är en halogenatom och R₄ är trifluormetyl, om-
vandlas med en förening med formeln (XIV)



5

vari R_1 - R_3 , A och Z har de i patentkravet 1 angivna betydelserna.

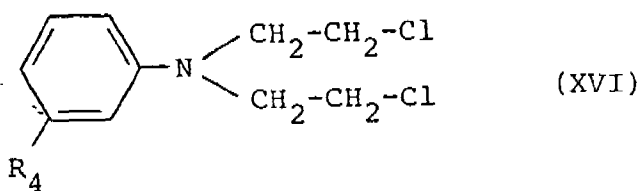
7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
10 t e c k n ä t därav, att en förening med formeln (XV)



15

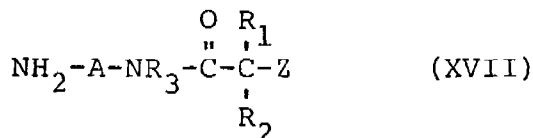
vari R₁-R₄, A och Z har de i patentkravet 1 angivna betydelserna, omvandlas med 1,2-dibrometan.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
20 t e c k n a t därav, att en förening med formeln (XVI)



25

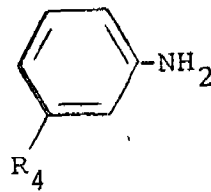
omvandlas med en förening med formeln (XVII)



30

35 vari R₁-R₄, A och Z har de i patentkravet 1 angivna betydelserna.

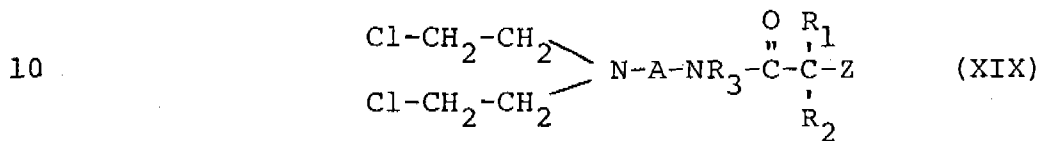
9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att en förening med formeln (XVIII)



(XVIII)

5

omvandlas med en förening med formeln (XIX)



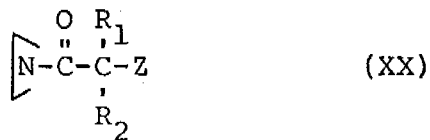
10

vari R_1 - R_4 och Z har de i patentkravet 1 angivna betydelserna och A är gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

15

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att en förening med formeln (IX)
omvandlas med en förening med formeln (XX)

20



vari R_1 - R_4 , A och Z har de i patentkravet 1 angivna betydelserna.

25

11. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att en förening med formeln (IX) om-
vandlas med en förening med formeln (XII) i närvaro av
formaldehyd, i vilka formler A är metylengruppen och R_1 - R_4
och Z har de i patentkravet 1 angivna betydelserna.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

FI 800588 (CO7D 295/12)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

P 1088058 (12p6)

DK

FR

GB

P 1166364 (CO7d 29/12)

NO

SE

US

P 3005821 (US Cl. 260-268)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

29.10-86 Ann Ch. Kellon-Sjöblom
Allekirjoitus