



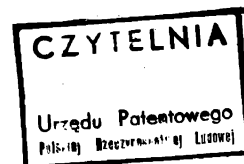
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.02.77 (P. 210177)

Pierwszeństwo: 07.02.76 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 19.12.77

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1981



Int. Cl.² C07D 405/06
C07D 241/04

Twórcy wynalazku: Richard Cyrus, Manfred Raschack

Uprawniony z patentu : Knoll AG, Ludwigshafen (Republika Federalna
Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkilenodwuoksypiperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych alkilenodwuoksypiperazyny oraz ich soli z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami, wykazujących cenne właściwości farmakologiczne.

Wiadomo, że zagrażające życiu komorowa dysrytmia serca i wieńcowe choroby serca występują często w ścisłym czasowym związku lub są z sobą związane przyczynowo [por. F. Nager i inni, Schweiz. med. Wschr. 102, 1836—1851 (1972)]. Będące do dyspozycji leki do leczenia tego rodzaju obrazów chorobowych działają albo tylko na niemierność serca (np. lidokaina) albo tylko przy bólach wieńcowych (np. nitrogliceryna).

Nowe pochodne alkilenodwuoksypiperazyny są objęte wzorem ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik dwufenylo-metylowy, w którego grupach fenylowych atom wodoru może być zastąpiony atomem chlorowca, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik węglowodorowy o 1—5 atomach węgla, ewentualnie podstawiony grupą aminową lub hydroksylową, a R_3 oznacza grupę metylenową lub etylenową.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkilenodwuoksypiperazyny o wzorze ogólnym 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, oraz ich soli z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami, polega według wynalazku na tym, że związki o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z dwuhalogenkiem alkilenu, i jeżeli w otrzymanych związkach R_1 i/lub

2

R_2 stanowią atomy wodoru, to ewentualnie wprowadza się podstawniki przy azocie, i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w sole z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami. Jako fizjologicznie dopuszczalne kwasy stosuje się na przykład kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas octowy, kwas malonowy, kwas bursztynowy, kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas mlekowy i kwas dwuamidosulfonowy.

Alkilowanie pierścieniowego układu piperazyny za pomocą podstawionych lub niepodstawionych halogenków dwufenylo-metylu odbywa się przy azocie w położeniu 1. Jako halogenki stosuje się korzystnie bromki i chlorki, a jako rozpuszczalniki — korzystnie węglowodory aromatyczne, takie jak benzen, toluen i ksylen lub niskowrzące ketony, takie jak aceton, keton metylo-woetylowy i dwuizobutyloketon. Nadają się także np. dwumetyloformamid i trójamid kwasu sześciometylofosforowego. Korzystnie temperatura wynosi 25—130°C. Zaleca się dodawać zasadowy środek kondensujący taki jak trzeciorzędowe zasady organiczne lub węglan metalu alkalicznego, np. węglan potasowy lub węglan sodowy.

Alkilowanie przy atomie azotu w położeniu 4 może odbywać się w analogiczny sposób. Przy stosowaniu chlorków względnie bromków alkali zaleca się jednak wprowadzać dodatek jodku sodowego lub potasowego i stosować małe nadciśnienie około 1,5—10 ata. Można też pierścieniowy układ piperazyny acylować przy atomie azotu w położeniu 4 za

3 pomocą halogenków acylu, bezwodników lub estrów, i produkty acylacji w alifatycznych lub cyklicznych eterach, takich jak eter etylowy, dioksan lub czterowodorofuran, zredukować do odpowiednich pochodnych alkilowych za pomocą wodorków kompleksowych.

Grupę metylową można także wprowadzać do atomu azotu w położeniu 4 poddając reakcji piperazyne w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak aromatyczne węglowodory lub chlorowcowęglowodory, w obecności zasady, korzystnie trójetylo aminy, z estrem kwasu chlorowcomrówkowego w niskiej temperaturze. Tak otrzymany produkt acylacji można bardzo łatwo zredukować w znany sposób za pomocą wodorków kompleksowych.

Pochodne piperazyne można następnie poddać hydroksyalkilowaniu przy atomie azotu w położeniu 4 za pomocą tlenków alkilenu. Jako rozpuszczalnik stosuje się mieszaniny niskowrzących alkoholi z aromatycznymi węglodorami, korzystnie metanol i benzen w stosunku 2:1. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 25–80°C i pod ciśnieniem 3–5 atmosfer.

Podczas tej reakcji przy atomie azotu w położeniu 4, atom azotu w położeniu 1 musi być już podstawiony rodnikiem R_1 lub musi być zabezpieczony grupą ochronną, która później ponownie będzie odszczepiona, ponieważ przy atomie azotu w położeniu 1 zachodzi zwykle ta sama reakcja, co przy atomie azotu w położeniu 4.

Reakcję przemiany związków 3,4-dwuhydroksybenzylowych w odpowiednie związki alkilenodwuoksybenzylowe prowadzi się w aromatycznych rozpuszczalnikach, takich jak dwumetyloformamid, trójamid kwasu sześciometylofosforowego i sulfolan.

Nadaje się zwłaszcza sulfotlenek metylu. Jako środki alkilujące stosuje się chlorowcowęglowodory takie jak 1,2-dwuchlorowcetan i dwuchlorowcetan.

5 Zaleca się prowadzić reakcję w obecności zasadowego środka kondensującego, takiego jak wodorotlenki i węglany metali alkalicznych. Korzystny jest dodatek sproszkowanej miedzi. Reakcję prowadzi się w temperaturze około 40–150°C.

10 Tę samą reakcję można też przeprowadzić za pomocą katalizy z przenikaniem faz w aromatycznych węglodorach, takich jak benzen, toluen i ksylen lub w cyklicznych eterach, takich jak czterowodorofuran i dioksan. Jako katalizatory stosuje się 15 czwartorzędowe halogenki alkiloamoniiowe o dłuższych rodnikach alkilowych. Reakcję prowadzi się w temperaturze około 20–100°C, korzystnie za pomocą dwubromometanu lub 1,2-dwubromoetanu w obecności zasadowego środka kondensującego, takiego jak wodorotlenek metalu alkalicznego.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują dobre działanie antyarytmiczne. Nadto przeciwdziałają one już w małych dawkach 25 efektem zwężającym jonów wapnia na tętnicznym mięśniu naczyniowym. Dlatego nadają się one do leczenia schorzeń wieńcowych serca i związanych z tym zakłóceń niemierności serca. Nadto te nowe związki hamują, jak to pokazano w poniższej 30 tablicy, działanie zwężające tętnice licznych biogenicznych amin i innych środków naczyniozwężających, tak że wchodzi w rachubę jako środki do leczenia schorzeń wieńcowych, takich jak np. wysokie ciśnienie krwi, zakłócenia perfuzji obwodowej i mózgowej.

Tablica 1

Substancja	Dawka (M)	histamina	A adrenalina	B wapń	C serotonina
I	10^{-7}	—41%	—83%	—30%	—40%
II	10^{-7}	—27%	—58%	—26%	—27%
III	10^{-7}	—43%	—56%	—16%	—6%
IV	10^{-7}	—12%	—65%	—20%	—50%
Winkamina	10^{-6}	—5%	+6%	+3%	0%
Pirybedyla	10^{-6}	—4%	+9%	—2%	+4%
Pentoksyfilina	10^{-6}	+1%	—5%	—2%	+3%

I = (L)-1-dwufenylometylo-3-metylo-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazyna

II = (L)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazyna

III = (L)-1-(p,p'-dwufluorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazyna

IV = (L)-1-(p-fluorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazyna.

W tablicy 1 w kolumnie A podano, jak silnie zostało zahamowane przez badaną substancję w podanej dawce zmniejszenie przepływu w perfundowanym uchu królika, wywołane działaniem histaminy ($1,5 \cdot 10^{-6}M$) lub adrenaliny ($3 \cdot 10^{-6}M$) [metoda w oparciu o: Aust. J. exp. Biol. med. Sci 46, 739 (1968)]. W kolumnie B przedstawiono w jakiej mierze został zahamowany skurcz w pasmach naczyniowych (aorta szczurów) zubożonych w wapń i zdepolaryzowanych potasem [metoda w oparciu o: Brit. J. Pharmac 36, 549 (1969)]. W kolumnie C zestawiono odpowiednie wartości działania antagonistycznego względem serotoniny, oznaczonego na pasmach naczyniowych w roztworze Krebsa-Henseleita. Wartości wskazują jak silnie został zahamowany przez badane substancje skurcz wywołany działaniem serotoniny w ilości $10^{-6}M$.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają nadto dobre działanie antyarytmiczne, które można wykazywać przez oznaczenie funkcyjnego czasu refrakcji na wyizolowanym lewym przedsionku komory serca świnki morskiej metodą Goric'a [por. J. Pharm. Exp. Ther. 148, 100 (1965)]. W tablicy 2 przedstawiono dane otrzymane tym sposobem. RP oznacza przedłużenie w % czasu refrakcji.

Tablica 2

Substancja	Dawka (M)	RP
I	10^{-5}	47
II	10^{-5}	49
III	10^{-5}	28
IV	10^{-5}	55
Winkamina	10^{-5}	21
Pirybedyla	10^{-5}	4
Pentoksyfilina	10^{-5}	0

Związki I—IV patrz tablica 1.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku nadają się więc dobrze do leczenia schorzeń naczyń krwionośnych, takich jak zakłócenia perfuzji obwodowej i mózgowej. Następnie wskutek swoich właściwości działania antagonistycznego względem wapnia i właściwości przedłużania czasu refrakcji mogą być stosowane do leczenia schorzeń wieńcowych serca i związanych z tym zakłóceń niemiarowości serca.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku oraz ich sole podawane są doustnie i pozajelitowo. Dawka dzienna wynosi około 0,1—3,0 mg/kg przy stosowaniu dożylnym lub domięśniowym i około 0,5—10 mg/kg przy stosowaniu doustnym. Do stosowania nadają się znane postacie preparatów gale-

nowych, takie jak tabletki, drażetki, kapsułki i roztwory.

Przykład I. 9,5 g dwuchlorowodoru (D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-dwuhydroksybenzylo)-4-metylopiperazyny w atmosferze azotu zawieszają się w mieszaninie toluenu i czterowodorofuranu (1:1) i zadaje 0,1 g bromku trójbutylobenzylamonowego oraz 11 g 50% roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę miesza się w ciągu 20 minut, po czym wkrapla do niej w ciągu 10 minut 4,5 g dwubromoetanu w 20 ml mieszaniny toluenu i czterowodorofuranu (1:1). Po upływie 20 godzin mieszania w temperaturze $45^{\circ}C$, jeszcze raz dodaje się 4,5 g dwubromoetanu. Po upływie dalszych 60 godzin roztwór reakcyjny zatężeje się, roztwarza w 100 ml toluenu, przemycza wodą wolną od chlorowców, suszy i odpałowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość roztwarza się w 75 ml eteru izopropylowego, przesącza a przesącz zadaje izopropanolowym roztworem kwasu solnego. Powstały osad odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze $40^{\circ}C$. Otrzymuje się 8,1 g (80,6%) dwuchlorowodoru (D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazyny, temperatura topnienia $215-217^{\circ}C$ (izopropanol, $[\alpha]_D^{20} = -15,6^{\circ}$ (wolna zasada, $c=1$, metanol).

Odpowiednio otrzymuje się L-enancjomer także w postaci dwuchlorowodoru, temperatura topnienia $214-215^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} = +15,6^{\circ}$ ($c=1$, metanol).

Analogicznie otrzymuje się: (D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -15,7^{\circ}$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +15,8^{\circ}$ ($c=1$, metanol)

(D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-etylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -9,1^{\circ}$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-etylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +9,2^{\circ}$ ($c=1$, metanol)

(D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-n-propylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -5,3^{\circ}$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-n-propylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +5,4^{\circ}$ ($c=1$, metanol)

dwuchlorowodorek 1-(p-chlorofenyl)-fenylometylo-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazyny, temperatura topnienia $223-225^{\circ}C$ (etanol)

(D)-1-(p-chlorofenyl)-fenylometylo-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -15,7^{\circ}$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-(p-chlorofenyl)-fenylometylo-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +15,5^{\circ}$ ($c=1$, metanol)

(D)-1-(p,p'-dwuchlorodwufenylometylo)-3-metylo-3-

-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci skrzepłej szklistej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -15,1^\circ$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-(p,p'-dwuchlorodwufenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +15,3^\circ$ ($c=1$, metanol)

1-(p-fluorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę, temperatura topnienia $189-191^\circ\text{C}$ (etanol)

(D)-1-(p-fluorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -14,0^\circ$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-(p-fluorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +14,1^\circ$ ($c=1$, metanol)

dwuchlorowodorek 1-(p,p'-dwufluorodwufenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazyny, temperatura topnienia $224-226^\circ\text{C}$ (metanol)

(D)-1-(p,p'-dwufluorodwufenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -13,6^\circ$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-(p,p'-dwufluorodwufenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-etylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +13,5^\circ$ ($c=1$, metanol)

dwuchlorowodorek 1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazyny w postaci wodzianu, temperatura topnienia $195-198^\circ\text{C}$ (etanol)

(D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -20,0^\circ$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +19,8^\circ$ ($c=1$, metanol)

(D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -12,4^\circ$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę, $[\alpha]_D^{20} = +12,2^\circ$ ($c=1$, metanol)

(D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-n-propylopiperazynę, $[\alpha]_D^{20} = -8,1^\circ$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-n-propylopiperazynę, $[\alpha]_D^{20} = +8,0^\circ$ ($c=1$, metanol)

dwuchlorowodorek 1-(p-chlorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazyny, temperatura topnienia 193°C (izopropanol)

(D)-1-(p-chlorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -21,0^\circ$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-(p-chlorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +20,8^\circ$ ($c=1$, metanol)

(D)-1-(p,p'-dwuchlorodwufenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -19,3^\circ$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-(p,p'-dwuchlorodwufenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +19,5^\circ$ ($c=1$, metanol)

(D)-1-(p-fluorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -22,4^\circ$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-(p-fluorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +22,5^\circ$ ($c=1$, metanol)

dwuchlorowodorek 1-(p,p'-dwufluorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazyny w postaci wodzianu, temperatura topnienia 201°C (izopropanol)

(D)-1-(p,p'-dwufluorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = -20,4^\circ$ ($c=1$, metanol)

(L)-1-(p,p'-dwufluorofenylometylo)-3-metylo-3-(3,4-metylenodwuoksybenzylo)-4-metylopiperazynę w postaci szklistej, skrzepłej żywicy, $[\alpha]_D^{20} = +20,6^\circ$ ($c=1$, metanol)

Przykład II. Drogą reakcji estru metylowego (D)-3,4-dwuhydroksyfenylometylo- α -alaniny z bromkiem benzylu w ketonie metylowoetylowym pod chłodnicą zwrotną otrzymuje się ester metylowy (D)-N-benzyl-3,4-dwubenzyluksyfenylometylo- α -alaniny, który na zimno z wodnym roztworem formaldehydu i cyjankiem potasowym tworzy ester metylowy (D)-N-benzyl-3,4-dwubenzyluksyfenylometylo- α -alaniny.

Z estru tego drogą uwodornienia pod ciśnieniem za pomocą H_2 /kobalt Raneya otrzymuje się (D)-3-metylo-3-(3,4-dwubenzyluksyfenylometylo)-4-benzylpiperazynon-(2).

Z (D)-3-metylo-3-(3,4-dwuhydroksybenzylo)-4-benzylpiperazynonu-(2) na drodze reakcji z bromkiem benzylu w acetonie, w obecności węglanu potasowego otrzymuje się (D)-3-metylo-3-(3,4-dwubenzyluksybenzylo)-4-benzylpiperazynon-(2). Związek ten podaje się reakcji z wodorkiem sodowym i następnie z bromkiem dwufenylometylu w dwumetyloformamidzie otrzymując (D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-dwubenzyluksybenzylo)-4-benzylpiperazynon-(2), z którego można odszczepić grupy benzylowe przez uwodornienie palladem/wodorem. Z tak otrzymanego związku dwuhydroksybenzyloвого, na drodze reakcji z chlorkiem acetylu w mieszaninie lodowatego kwasu octowego i HCl otrzymuje się (D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-dwuacetoksybenzylo)-piperazynon-(2). Traktując związek ten jodkiem metylu i następnie wodorkiem litowoglinowym

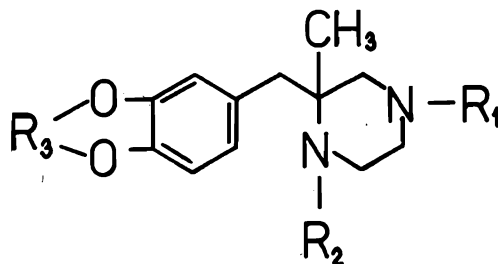
otrzymuje się (D)-1-dwufenylometylo-3-metylo-3-(3,4-dwuhydroksybenzylo)-4-metylopiperazynę o temperaturze topnienia chlorowodoru 176—178°C (z etanolu) i o $[\alpha]_{334}^{20} \text{ nm} = +11,2^\circ$.

Analogicznie otrzymuje się odpowiedni (L)-związek o temperaturze topnienia chlorowodoru 175—177°C (z etanolu) i o $[\alpha]_{334}^{20} \text{ nm} = -11,2^\circ$.

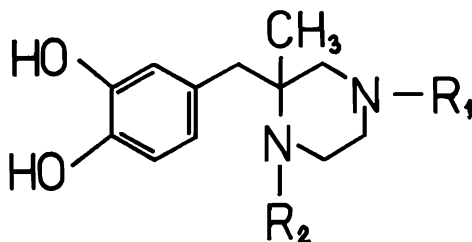
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkilodwuoksypiperazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik dwufeny-

lometylowy, w którego grupach fenylowych atom wodoru może być zastąpiony atomem chlorowca, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik wodorowęglowy o 1—5 atomach węgla, ewentualnie podstawiony grupą aminową lub hydroksylową, a R_3 oznacza grupę metylenową lub etylenową oraz ich soli z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami, **znamienny** tym, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z dwuhalogenkiem alkilenu, i jeżeli R_1 i/lub R_2 w otrzymanych związkach stanowią atomy wodoru, to ewentualnie wprowadza się podstawniki przy azocie, i otrzymane substancje ewentualnie przeprowadza się w ich sole z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami.



WZÓR 1



WZÓR 2