

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 812807 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application 812807

(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 8005132

(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.

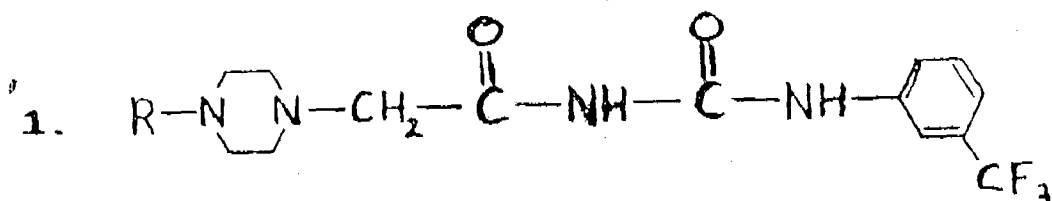
Fenyylipiperatsiini johdannaiset, joilla on antiagressiivista aktiivisuutta

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

Erilaiset fenyylipiperatsiini johdannaiset, joilla on tai joilta puuttuu farmakologisia ominaisuuksia, ovat tunnettuja yhdisteitä.

Artikkelista lehdessä Indian J. Appl. Chem. (1972), 35, ss. 129-130 (johon artikkelin viitataan abstraktissa Chem. Abstr. 81, 120577n) on valmistusmenetelmä tunnettu viidelle yhdisteelle, joilla on yleinen kaava (1):

15

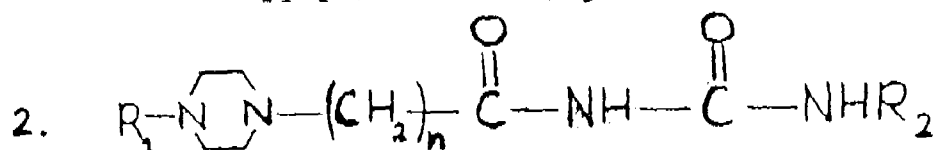


jossa R on fenyyli-ryhmä, p-kloorifenyyli-ryhmä, p-fluorifenyyli-ryhmä, p-metoksifenyyli-ryhmä tai 3,5-dimetoksifenyyliä.

Nämä yhdisteet on erään keksinnön kattamalle alueelle valmistettu uusiksi matolääkkeiksi.

Lisäksi artikkeli lehdessä J. Med. Chem. 9 (1966), ss. 153-155 liittyy yhdisteisiin, joilla on kaava (II):

25

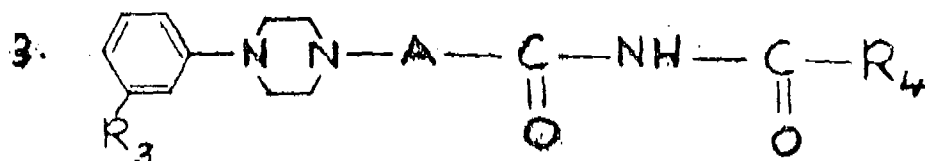


jossa R_1 voi olla fenyyli-ryhmä tai 4-kloorifenyyli-ryhmä; R_2 on esimerkiksi vety, metyyli, etyyli, propyyli, tert-butyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli; ja n on 1 tai 2.

Nämä yhdisteet on testattu useiden aktiivisuuksien suhteen ja useimmissa tapauksissa ne eivät ole osoittaneet mitään aktiivisuutta.

Nyt on havaittu, että fenyylipiperatsiini johdannaiset, joilla on kaava III.

35



5 jossa R_3 on trifluorimetyyliryhmä tai halogeeniatomi,
 R_4 on alkyyliryhmä tai C_{1-3} -alkoksiiryhmä, C_{5-7} -sykloalkok-
siryhmä, trifluorimetyyli, vinyyli, nitrili, fenyyli, halo-
geeni-, alkyyli-, alkoksi- tai trifluorimetyylisubstituoitu
fenyyli, tiefenyyliiryhmä, pyridyyliiryhmä tai pyrimidyyli-
10 ryhmä, tai ryhmä $-NR_5R_6$, jossa R_5 ja R_6 kumpikin tarkoittavat
vetyatomia, C_1 - tai C_2 -alkyyliiryhmää tai vinyyliryhmää, ja
17 A tarkoittaa ryhmää $-CH_2-$, CH_2CH_2- , $CH_3-\underline{CH}-CH_2-$ tai $-CH_2-\underline{CH}-CH_3$
ja niistä johdetut suolat omaavat voimakkaan antiagressii-
visuusaktiivisuuden. Lisäksi joillakin tähän ryhmään kuulu-
15 yistä yhdisteitä on selvä kipua lievittävä vaikutus. Kaavan
(III) mukaisissa yhdisteissä R_4 on valikoidusti amino, metyyli,
etoksi, trifluorimetyyli tai kloori-, fluori-, metyyli- tai
metoksisubstituoitu fenyyliiryhmä.

20 Yhdisteiden antiagressiivinen vaikutus mitattiin eris-
tetyillä hiirillä tähän tarkoitukseen sopivalla kokeella
(Advances in Pharmacol. 5 (1967), 79). Tässä kokeessa koiras-
puolisia albino-hiiriä pidettiin eristettyinä 4 viikon ajan,
minkä jälkeen ne valikoitiin kokeeseen osoittamansa taisteluu-
käyttäytymisen perusteella. Valintakriteerinä on kolmen tai
25 useamman taistelujakson esiintyminen kolmen minuutin kuluessa
siitä, kun hiiri, jota ei ole pidetty eristettynä, asetetaan
eristettynä ^{pidettynä} hiiren häkkiin.

Tutkittavat yhdisteet annosteltiin valituille hiirille
30 oraalisesti. Kuhunkin koesarjaan käytettiin 5 hiirtä. Kuuden-
kymmenen minuutin kuluttua tutkittavan yhdisteen antamisesta
aläinten taistelukäyttäytyminen arvioitiin uudestaan. Tut-
kittava yhdiste on inaktiivinen käytetyssä annostuksessa, jos
myös tällä kertaa kolme tai useampia taistelujaksoja havaitaan
35 kolmen minuutin kuluessa sen jälkeen, kun hiiri, jota ei ole
pidetty eristettynä, asetetaan eristetyn hiiren häkkiin.

Saaduista tuloksista laskettiin ED_{50} -arvo ilmaistuna mg aktiivista ainetta ruumiin painon kilogrammaa kohti.

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on ED_{50} -arvo, joka on pienempi kuin 10 mg/kg ja useimmille yhdisteistä ED_{50} -arvo on 1-5 mg/kg.

Johtuen voimakkaasta antiagressiivisesta vaikutuksesta ja ei-toivottujen sivuvaikutusten puuttumisesta, sellais-
ten kuin sympatolyttiset, dopamiinia pilkkovat, lihaksia
rentouttavat ja rauhoittavat ominaisuudet, yhdisteet ovat
erityisen sopivia käytettäväksi intrapunitiivisen ja ekstra-
punitiivisen käyttäytymisen ja selkeän aggressiivisen käyt-
tämisen hoidossa ihmisellä ja eläimillä.

Lääkinnälliseen käyttöön ihmisellä on ennen kaikkea
harkittava agressiivisten pireiden hallintaa psykiatrisissa
sairauksissa ja psykopatologisen aggression vakavissa esiinty-
mismuodoissa.

Eläinlääkinnällisenä käyttöalueena on tarkasteltava
ennen kaikkea niitä aggressiomuotoja, jotka esiintyvät kuljetet-
taessa karjaa ja pidettäessä näitä eläinryhmiä samassa kulje-
tuksessa.

Määrä, annostelutiheys ja -muoto voivat vaihdella kus-
sakin yksilöllisessä tapauksessa, ne riippuvat myös häiriöiden
luonteesta ja vakavuudesta. Yleensä annostus välillä 5-500 mg,
ja mieluummin 25-150 mg on sopiva päivittäiseen käyttöön ihmi-
selle.

Eläinlääkinnälliseen käyttöön annostus on mieluummin
0,1-10 mg/kg ruumiinpainoa kohti.

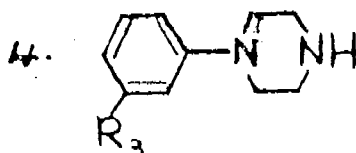
Tämän keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet ja niiden
suolat voidaan valmistaa tunnettujen vakiomenetelmien avulla
sellaisiksi lääkevalmisteiksi kuin pillerit, tabletit, päällys-
tetyt tabletit, kapselit, jauheet, injektio-
liuokset ja näiden kaltaiset valmisteet käyttämällä tavanomaisia
lisäaineita kuten kiinteät ja nestemäiset kantaja-
aineet.

Esimerkkeinä farmaseuttisesti käyttökelpoisista hapoista,
joiden kanssa keksinnön mukaiset yhdisteet voivat muodostaa suo-
loja, voidaan mainita suolahappo, rikkihappo, sitruunahappo,

fumaarihappo, omenahappo, viinihappo, viinihappo, metaanisul-
fonihappo, bentsoehappo ja muut näiden kaltaiset hapot.

Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja
voidaan valmistaa menetelmillä, jotka soveltuvat vastaavan-
5 kaltaisten yhdisteiden synteesiin. Tämänvuoksi keksintö liit-
tyy myös näiden uusien yhdisteiden ja niiden suolojen valmis-
tukseen.

Riippuen R_4 -fragmentin rakenteesta kaavan (III) mukai-
sia yhdisteitä voidaan valmistaa vähintään yhdellä seuraavista
10 valmistusmenetelmistä:
Yleisen kaavan (IV)

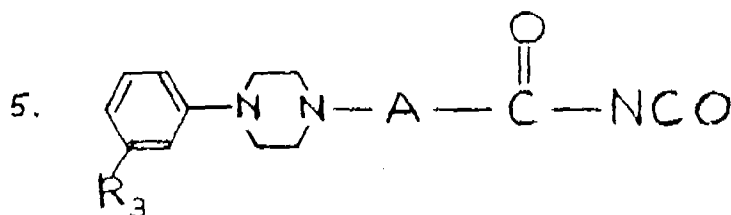


15

mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan $Cl-A-CO-NH-R_4$
mukaisen yhdisteen kanssa. Tämä reaktio suoritetaan edulli-
simmin inertissä liuottimessa kuten etanoli tai asetonitriili
lämpötilassa, joka on $20^{\circ}C$:n ja käytetyn liuottimen kiehumis-
20 pisteen välillä, happoa sitovan aineen läsnäollessa.

Tämän keksinnön mukaisia kaavan (III) rakenteen omaavia
yhdisteitä, joissa R_4 on amino- tai alkoksiryhmä, voidaan val-
mistaa myös saattamalla kaavan (V) mukainen yhdiste

25



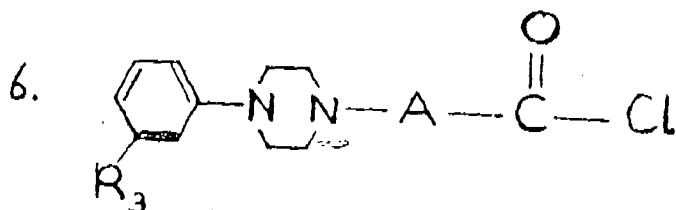
30

reagoimaan ammoniakin, alkyyliamiinin, metanolin kanssa.
Tämä reaktio suoritetaan edullisesti orgaanisessa liuottimessa
kuten eetteri, tetrahydrofuraani, bentseeni, tolueeni tai mety-
leenikloridi lämpötilassa, joka on $0^{\circ}C$:n ja käytetyn liuottimen
kiehumispisteen välillä (ks. US patentti 3,155,700 ja J.Org.
Chem. 28 (1963), s. 1805).

35

Lisäksi kaavan (III) mukaisia yhdisteitä, joissa R_4 on
esimerkiksi NH_2 , alkyyli, alkoksi tai fenyyli, voidaan myös

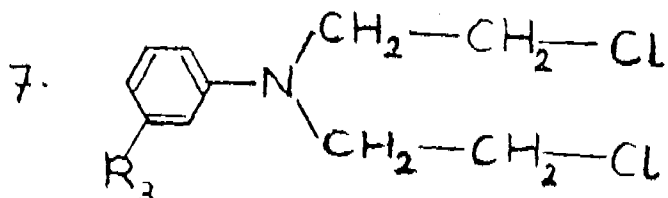
saada kaavan (VI) mukaisen yhdisteen



5

reagoidessa kaavan $\text{NH}_2\text{-CO-R}_4$ mukaisen yhdisteen kanssa, Tämä reaktio suoritetaan edullisesti kuumentamalla lähtöai-
neita ilman liuotinta 100°C :ssa muutamien tuntien ajan.

10 Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan edelleen saada kaavan (VII) mukaisen yhdisteen

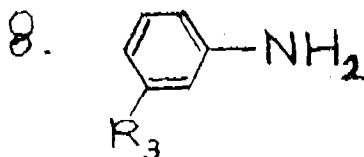


15

reagoidessa kaavan $\text{NH}_2\text{-A-CO-NH-CO-R}_4$ mukaisen yhdisteen kanssa. Tämä reaktio edullisesti suoritetaan sellaisessa liu-
ottimessa kuin butanoli, happoa sitovan aineen kuten K_2CO_3 läs-
näollessa lämpötilassa välillä huoneenlämpötila ja liuottimen
kiheumispiste (ks. GB patentti 943, 739).

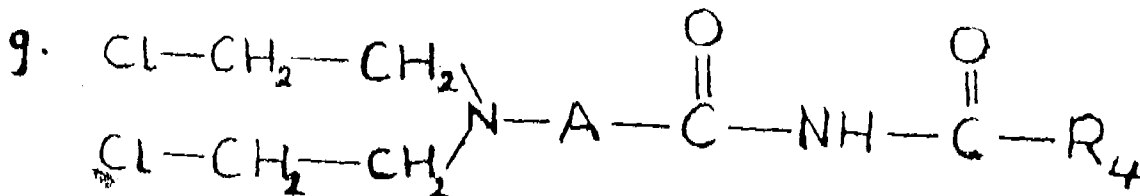
20

Lopuksi, kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan saada
edellä kuvatun kaltaisissa reaktio-olosuhteissa kaavan (VIII)
mukaisen yhdisteen



25

reagoidessa kaavan (IX) mukaisen yhdisteen



30

kanssa (ks. Coll. Czech. Chem. Comm. 6 (1934), 211).

Tarkempia yksityiskohtia keksinnöstä kuvataan alla esitetyissä esimerkeissä:

Esimerkki 1

5 N-{3-[4-(3-kloorifenyyli)-1-piperatsinyyli]propio-
nyyli}urea.

12 mmol (2,4 g) 3-kloorifenyylipiperatsiinia ja mmol
(1,8 g) 3-klooripropionyyliureaa liuotettiin yhdessä 20 ml:aan
absoluuttista etanolia. Sen jälkeen, kun tähän liuokseen oli
10 lisätty 12 mmol (1,0 g) natriumkarbonaattia, reaktioseosta
refluksoitiin 2 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin sitten
kuivaksi vakuumia käyttäen. Jäännökseen lisättiin vettä sa-
malla voimakkaasti sekoittaen, minkä jälkeen muodostunut saos-
tuma poistettiin imusuodatuksella. Tällä tavalla saatu mate-
15 riaali uudelleenkiteytettiin etanolista, minkä jälkeen saatiin
otsikossa mainittu yhdiste sulamispisteeltään 190,5-192 °C.

Vastaavalla menetelmällä valmistettiin seuraavat yhdis-
teet:

- 20 1) N-{3-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]pro-
pionyyli}urea, sulamispiste 185-187 °C) 3-trifluorifenyylipi-
peratsiinista ja 3-klooripropionyyliureasta.
- 25 2) N-{3-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]-2-
metyylipropionyyli}urea, sulamispiste 165-166 °C, 3-trifluori-
metyylifenyylipiperatsiinista ja 3-kloori-2-metyylipropionyyli-
ureasta.
- 3) N-{3-[4-(3-trifluorifenyyli)-1-piperatsinyyli]-3-metyyli-
propionyyli}urea, sulamispiste 160-161 °C, 3-trifluorimetyyli-
fenyylipiperatsiinista ja krotonyyliureasta.
- 30 4) N-{3-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]pro-
pionyyli-N'-metyyli}urea, sulamispiste 142,5-143,5 °C, 3-tri-
fluorimetyylifenyylipiperatsiinista ja N-(3-klooripropionyyli)-
N'-metyyliureasta.
- 35 5) N-{2-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]ase-
tyyli}urea, sulamispiste 153,5-154,5 °C, 3-trifluorimetyyli-
fenyylipiperatsiinista ja 2-klooriasetyyliureasta.

Esimerkki 2

N-{3-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]propionyyli}asetamidi

5 20 mmol (4,6 g) 3-trifluorimetyylifenyyli-piperatsiinia,
20 mmol (3 g) N-asetyyli-3-klooripropionamidia ja 20 mmol
(1,7 g) natriumkarbonaattia refluksoitiin yhdessä 20 ml:ssa
asetonitriiliä 15 min ajan. Liukenematon materiaali suoda-
tettiin imulla ja suodos haihdutettiin kuivaksi vakuumia käyt-
täten. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan metyleenikloridia ja ka-
10 liumkarbonaattia käyttäen suoritettua kuivauksen jälkeen liuos
haihdutettiin vakuumin avulla ja jäännös uudelleenkiteytettiin
etyyliasetatti/petrolieetteri-liuoksesta. Kiteytetty aine
puhdistettiin sitten kromatografisesti silikageeliä käyttäen
15 metyleenikloridi/metanoli (10:1) eluenttina. Liuottimen
haihduttamisen jälkeen näin saatu vapaa emäs uudelleenkiteytet-
tiin eetteri/petrolieetteri -liuoksesta ja täten saadun, otsi-
kossa eistetyin yhdisteen sulamispista oli 71-74 °C.

Analogisesti edellä esitetyn valmistusmenetelmän kanssa
20 valmistettiin seuraava yhdiste:
N- 3-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]propio-
nyyli bents^aamidi, sulamispiste 80-82,5 °C, 3-trifluorimetyyli-
fenyyli-piperatsiinista ja N-(3-klooripropionyyli)bentsamidista.

Esimerkki 3

25 Etyyli N-{3-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperat-
sinyyli]propionyyli}karbamaatti

30 30 mmol (7,16 g) etyyli N-3-klooripropionyylikarbamaattia,
40 mmol (9,28 g) 3-trifluorimetyylifenyyli-piperatsiinia ja
20 mmol (2,76 g) kaliumkarbonaattia refluksoitiin yhdessä 40 ml:
ssa asetonitriiliä 6 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin
sitten kuivaksi vakuumia käyttäen, jäännös liuotettiin 100 ml:
aan metyleenikloridia ja kuivattiin 5,6 g:n avulla kaliumkarbo-
naattia. Kuivattu liuos haihdutettiin vakuumin avulla ja jään-
nös uudelleenkiteytettiin kahdesti etyyliasetaatista. Tällä
35 tavalla saatiin otsikossa mainittu yhdiste, jonka sulamispiste
oli 78-79 °C.

Analogisesti edellä esitetyn menetelmän kanssa valmistettiin seuraava yhdiste:

Sykloheksyyli N- 3-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]propionyyli karbamaatti·HCl (sulamispiste
 5 198-200 °C; 3-trifluorimetyylifenyyli-piperatsiinista ja sykloheksyyli N-3-klooripropionyylikarbamaatista.

Esimerkki 4

10 N-{3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]propionyyli}urea·HCl

24 mmol (5,5 g) 3-trifluorimetyylifenyyli-piperatsiinia, 24 mmol (3,6 g) 3-klooripropionyyliureaa ja 24 mmol (2 g) natriumkarbonaattia refluksoitettiin yhdessä 40 ml:ssa absoluuttista etanolia 5 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin sitten kuivaksi vakuumia käyttäen ja jäännös liuotettiin 2 N suolahappoon.
 15 Muodostunut saostuma suodatettiin imulla. Suodatettu materiaali uudelleenkiteytettiin vedestä, jolloin otsikossa esitetty yhdiste sulamispiste 212-213 °C, saatiin.

Esimerkki 5

20

N-{3-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]propionyyli}urea

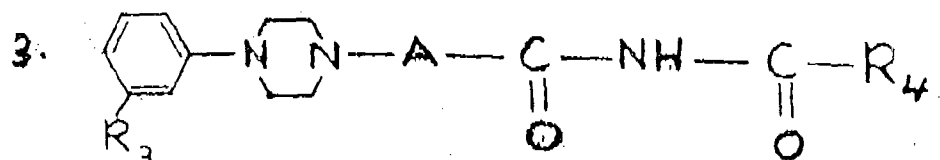
10 mmol (0,6 g) ureaa ja 10 mmol (3,41 g) 3-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]propionyylikloridia homogenoitiin yhdessä ja sitten kuumennettiin 100-110 °C:ssa 1 tunnin ajan. Reaktioseoksen jäähdyttyä siihen lisättiin 2 N NaOH kunnes pH oli 8. Liukenematon materiaali suodatettiin imulla ja puhdistettiin sitten kromatografisesti käyttäen adsorbenssina silika geeliä ja eluenttina metyleenikloridi/metanoli -
 25 liuosta (100:1). Liuottimien haihdutuksen jälkeen tällä tavoin saatu vapaa emäs uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista; saadun
 30 otsikossa mainitun yhdisteen sulamispiste oli 185-187,5 °C.

Esimerkki 6Etyyli{N-{3-[4-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]propionyyli}-karbamaatti

- 5 5,5 mmol (0,47 ml) oksalylikloridia lisättiin tipot-
 tain liuokseen, jossa oli 5,5 mmol (1,6 g) 3-[4-(3-trifluori-
 metyyllifenyyli)-1-piperatsinyyli]-propionamidia 50 ml:ssa
 1,2-dikloorietaania, samalla sekoittaen voimakkaasti ja suorit-
 taen reaktiovaiheen typpi-atmosfäärissä, lämpötila pidettiin
 10 välillä 5-10 °C. Tämän jälkeen reaktioseosta refluksoitiin
 16 tunnin ajan. Reaktioseoksen jäähtyttyä esiintynyt saostuma
 suodatettiin imulla ja suodos haihdutettiin kuivaksi vakuumia
 käyttäen. Jäännös liuotettiin 25 ml:aan absoluuttista etanolia
 ja kun liuos oli seissyt 2 tunnin ajan huoneenlämmössä, liuos
 15 haihdutettiin uudelleen kuivaksi vakuumia käyttäen. Täten saa-
 tua materiaalia sekoitettiin 2 N NaOH:n kanssa ja sitten uu-
 tettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivattiin ka-
 liumkarbonaatin avulla ja liuottimen haihdutuksen jälkeen jään-
 nös puhdistettiin kromatografisesti silika geelin avulla käyt-
 20 täen etyyliasetaattia eluenttina. Liuottimen haihdutuksen
 jälkeen täten saatu vapaa emäs uudelleenkiteytettiin etyyliase-
 taatista. Tällä tavalla saatiin otsikossa mainittu yhdiste,
 jonka sulamispiste oli 78-79 °C.

Patenttivaatimukset

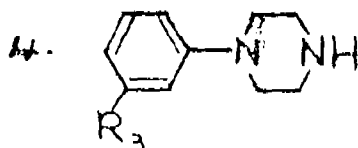
1. Farmaseuttisesti aktiivisten fenyylipiperatsiini-
 johdannaisten valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä,
 5 että antiaggressiivista vaikutusta omaavat yhdisteet, joilla
 on kaava (III)



- 10 jossa R_3 on trifluorimetyyliryhmä tai halogeeniatomi, R_4 on
 alkyyliryhmä tai C_{1-3} -alkoksiryhmä, C_{5-7} -sykloalkyyli-
 ryhmä, trifluorimetyyli, vinyyli, nitrili, fenyyli, halogeeni-,
 alkyyl-, alkoksi- tai trifluorimetyylisubstituoitu fenyyli,
 15 tienyyli- tai pyridiyliryhmä tai pyrimidiyliryhmä tai ryhmä
 $-NR_5R_6$, jossa R_5 ja R_6 kumpikin tarkoittavat vetyatomia C_1 -
 tai C_2 -alkyyli- tai vinyyliryhmää, ja A on ryhmä $-CH_2-$,
 CH_2-CH_2- , $CH_3-CH-CH_2-$ tai $-CH_2-CH-CH_3$, ja niiden suolat farma-
 20 seuttisesti käyttökelpoisten happojen kanssa valmistetaan ta-
 valla, joka tunnetaan tämänkaltaisten yhdisteiden synteesistä.

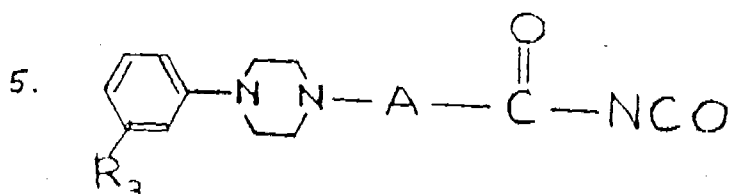
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava (IV)

25



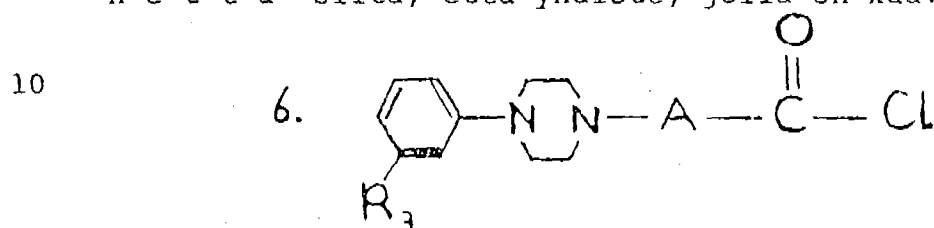
- 30 saatetaan reagoimaan kaavan $Cl-A-CO-NH-CO-R_4$ mukaisen yhdisteen
 kanssa, jossa kaavassa R_3 , R_4 ja A tarkoittavat samaa kuin
 Patenttivaatimuksessa 1.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että kaavan (III) mukainen yhdiste, jossa
 R_4 on aminoryhmä, alkyyliaminoryhmä, metoksiryhmä tai etoksi-
 35 ryhmä, ja R_3 ja A tarkoittavat samaa kuin Patenttivaatimuksessa
 1, valmistetaan saattamalla yhdiste, jolla on kaava (V)



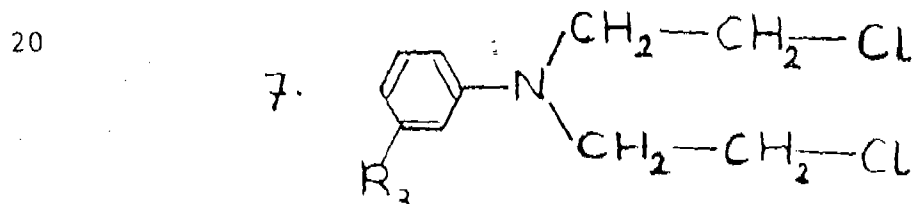
5 reagoimaan ammoniakin, alkyyliamiinin, metanolin tai etanolin kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava (VI)



15 saatetaan reagoimaan kaavan $\text{NH}_2\text{-CO-R}_4$ mukaisen yhdisteen kanssa, joissa kaavoissa R_3 , R_4 ja A tarkoittavat samaa kuin Patentti-
vaatimuksessa 1.

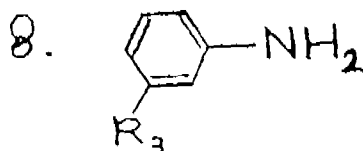
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava (VII)



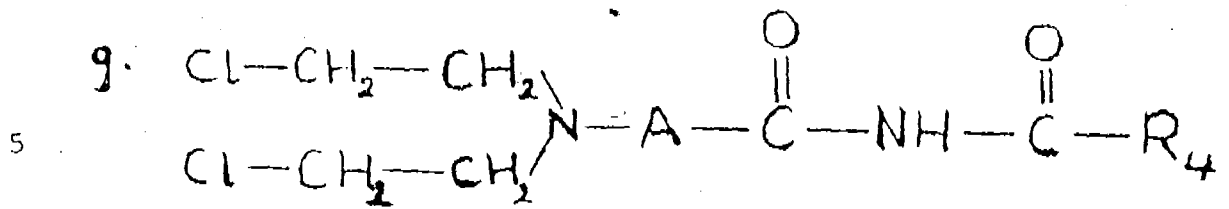
25 saatetaan reagoimaan kaavan $\text{NH}_2\text{-A-CO-NH-CO-R}_4$ mukaisen yhdis-
teen kanssa, jossa kaavassa R_3 , R_4 ja A tarkoittavat samaa kuin
patenttivaatimuksessa 1,

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava (VIII)

30

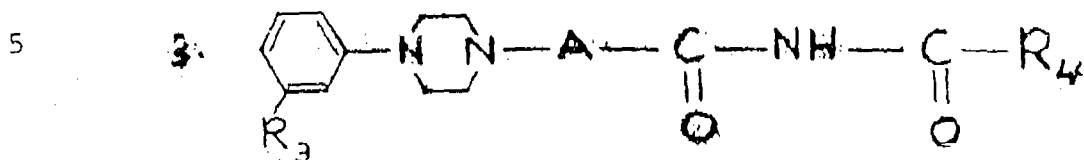


saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IX)



joissa kaavoissa R_3 , R_4 ja A tarkoittavat samaa kuin Patenttivaatimuksessa 1.

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva fenylpiperazinderivat, k ä n n e t e c k n a t därav, att antiagressivt aktiva föreningar med 3



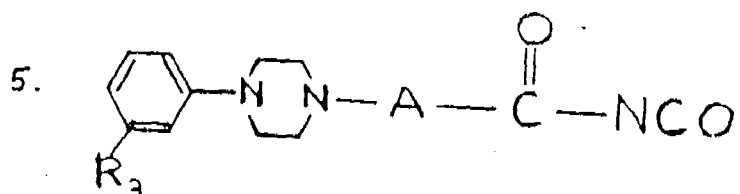
10 vari R_3 är en trifluormetylgrupp eller en halogenatom, R^4 är en alkylgrupp eller en alkoxygrupp med 1-3 C-atomer, en cykloalkoxygrupp med 5-7 C-atomer, trifluormetyl, vinyl, nitril, fenyl, halogen-, alkyl-, alkoxi- eller trifluormetyl-substituerad fenyl, en tienylgrupp, en pyridylgrupp eller pyrimidylgrupp, eller en grupp $-NR_5R_6$, vari R_5 och R_6 vardera 15 betecknar en väteatom, en alkylgrupp med 1 eller 2 C-atomer eller en vinylgrupp, och A är gruppen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$, och salt därav med farmaceutiskt godtagbara syror framställs på ett för syntes av analoga fö- 20 reningar känt sätt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att en förening med formeln 4



omvandlas en förening med formeln $\text{Cl}-\text{A}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_4$, i vilka formler R_3 , R_4 och A har de i patentkravet 1 angivna betydelserna.

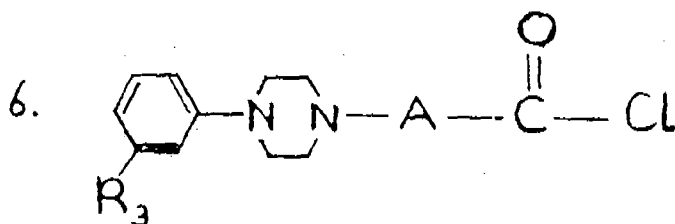
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att man framställa en förening med formeln 3, 30 vari R_4 är en aminogrupp, en alkylaminogrupp, en metoxigrupp eller en etoxigrupp, och R_3 och A har de i patentkravet 1 angivna betydelserna, genom omvandlande av en förening med formeln 5



5

med ammoniak, alkylamin, metanol eller etanol.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att en förening med formeln

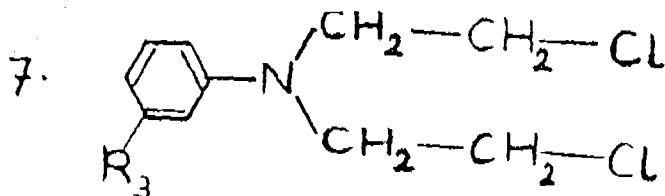


10

omvandlas med en förening med formeln $\text{NH}_2\text{-CO-R}_4$, i vilka

15 formeln R_3 , R_4 och A har de i patentkravet 1 angivna betydel-
serna.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att en förening med formeln 7

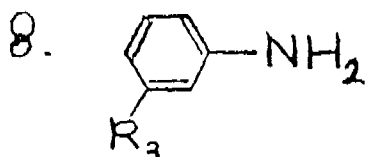


20

omvandlas med en förening med formeln $\text{NH}_2\text{-A-CO-NH-CO-R}_4$,

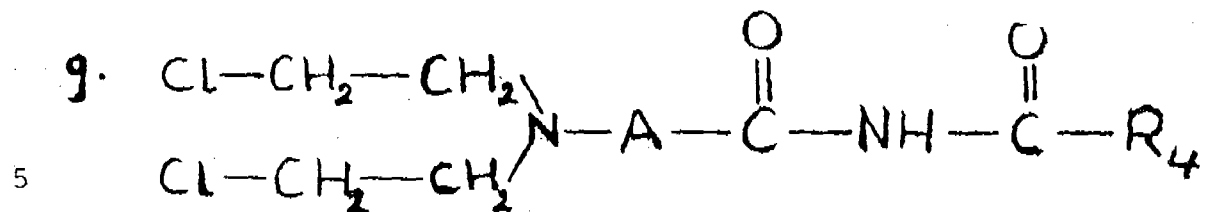
25 i vilka formeln R_3 , R_4 och A har de i patentkravet 1 angivna
betydelserna.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att en förening med formeln 8



30

omvandlas med en förening med formeln 9 .



i vilka formeln R_3 , R_4 och A har de i patentkravet 1 angivna betydelserna.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR P 2.209.227

GB _____

NO _____

SE _____

US P 2.722.529 ; P 2.794.804; P 2.833.370;
P 2.836.595 ; P 3.823.144 ; P 4.136.185 ;
P 4.216.216

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

EP

WO

NL-A-76.63508

NL-A-72.116.94

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chem. Abstr (1974) 120537n 8/

J. Med. Chem. 9 (1966) p. 153-154

29.10-86 Ann. Ch. Kelinon-Sjöblom

Allekirjoitus