



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 405/10

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

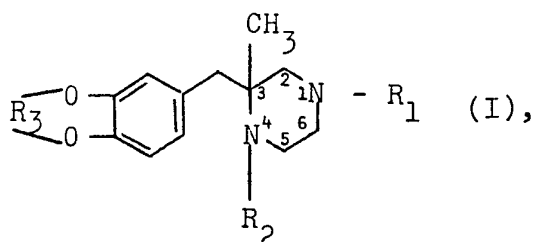
631 173

<p>21 Gesuchsnummer: 1319/77</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 03.02.1977</p> <p>30 Priorität(en): 07.02.1976 DE 2604838</p> <p>24 Patent erteilt: 30.07.1982</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 30.07.1982</p>	<p>73 Inhaber: Knoll Aktiengesellschaft, Ludwigshafen a.Rh. (DE)</p> <p>72 Erfinder: Dr. Richard Cyrus, Ludwigshafen a.Rh. (DE) Dr. Manfred Raschack, Weisenheim am Sand (DE)</p> <p>74 Vertreter: Brühwiler & Co., Zürich</p>
---	--

54 Verfahren zur Herstellung neuer Alkylendioxy-piperazinderivate.

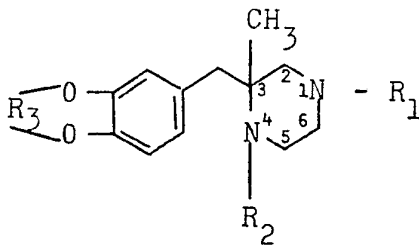
57 Neue Alkylendioxy-piperazinderivate der Formel I werden aus den entsprechenden Piperazinon-(2)-Verbindungen, die in 4-Stellung eine Acyl- oder Benzylgruppe tragen können, durch Reduktion mit einer metallorganischen Verbindung hergestellt. Wenn in 4-Stellung eine Benzylgruppe vorhanden ist, wird sie durch Hydrierung entfernt. Die Substituenten in Formel I haben die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze eignen sich zur Behandlung von Gefässerkrankungen. Sie können wegen ihrer calziumantagonistischen und refraktärzeitverlängernden Eigenschaften auch zur Behandlung von koronaren Herzerkrankungen und den damit verbundenen Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden.



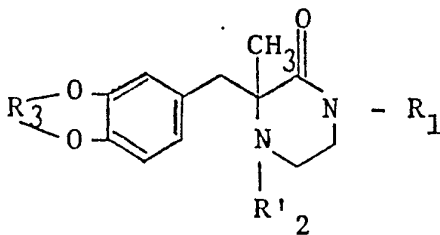
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Alkylendioxy-piperazinderivaten der Formel I



worin

- R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Diphenylmethylrest, in dessen Phenylgruppen ein Wasserstoffatom durch ein Halogenatom ersetzt sein kann;
 R_2 ein Wasserstoffatom oder einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, der durch einen Aminrest oder eine Hydroxygruppe substituiert sein kann; und
 R_3 eine Methylen- oder Äthylengruppe bedeuten, sowie von deren Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II



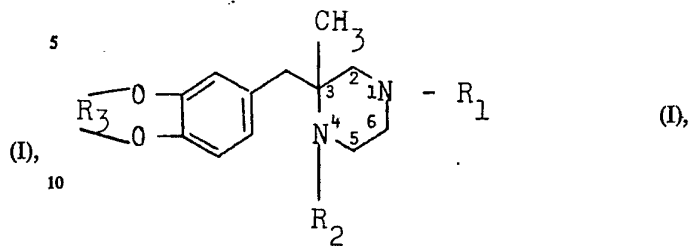
worin R'_2 die gleiche Bedeutung wie R_2 hat oder eine Benzyl- oder Acylgruppe darstellt, wobei die Acylgruppe R'_2 nach der Reduktion einem Kohlenwasserstoffrest R_2 mit 1 bis 5 C-Atomen entspricht, der durch einen Aminrest oder eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, mit einer metallorganischen Verbindung reduziert und, falls man von einer Verbindung der Formel II ausgegangen ist, worin R'_2 eine Benzylgruppe darstellt, die Benzylgruppe durch Hydrierung entfernt und die Verfahrensprodukte gewünschtenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R_1 und/oder R_2 Wasserstoff bedeuten, die Gruppen R_1 mit der Bedeutung Diphenylmethyl, in dessen Phenylgruppen ein Wasserstoffatom durch ein Halogenatom ersetzt sein kann, und/oder R_2 mit der Bedeutung eines Kohlenwasserstoffrestes mit 1 bis 5 C-Atomen, der durch einen Aminrest oder eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, nach den Methoden der N-Alkylierung einführt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Alkylendioxy-piperazinderivate.

Es ist bekannt, dass lebensbedrohliche ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und koronare Herzerkrankungen häufig in engem zeitlichen Zusammenhang auftreten oder ursächlich miteinander verknüpft sind [vgl. F. Nager et al. Schweiz. med. Wschr. 102, 1836-1851 (1972)]. Die zur Behandlung derartiger Krankheitsbilder zur Verfügung stehenden Arzneimittel wirken entweder nur gegen Herzarrhythmien (z.B. Lidocain) oder nur bei Koronarleiden (z.B. Nitroglycerin).

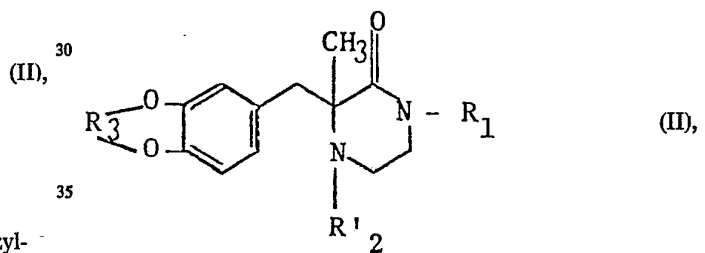
Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Alkylendioxy-piperazinderivate der Formel I



worin

- R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Diphenylmethylrest, in dessen Phenylgruppen ein Wasserstoffatom durch ein Halogenatom ersetzt sein kann;
 R_2 ein Wasserstoffatom oder einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, der durch einen Aminrest oder eine Hydroxygruppe substituiert sein kann; und
 R_3 eine Methylen- oder Äthylengruppe bedeuten, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Alkylendioxy-piperazinderivaten der Formel I sowie von deren Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren ist dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II



worin R'_2 die gleiche Bedeutung wie R_2 hat oder eine Benzyl- oder Acylgruppe darstellt, wobei die Acylgruppe R'_2 nach der Reduktion einem Kohlenwasserstoffrest R_2 mit 1 bis 5 C-Atomen entspricht, der durch einen Aminrest oder eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, mit einer metallorganischen Verbindung reduziert und, falls man von einer Verbindung der Formel II ausgegangen ist, worin R'_2 eine Benzylgruppe darstellt, die Benzylgruppe durch Hydrierung entfernt, und die Verfahrensprodukte gewünschtenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

Als physiologisch verträgliche Säuren kommen u.a. in Betracht: Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Diamidosulfonsäure.

Die Reduktion der Piperazinderivate zu den entsprechenden Piperazinen lässt sich mit komplexen Hydriden wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Dibutylaluminiumhydrid in Äthern, vorzugsweise Diäthyl- oder Diisopropyläther oder cyclische Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, durchführen. Es empfiehlt sich, bei höheren Temperaturen vorzugsweise den Siedetemperaturen der verwendeten Lösungsmittel zu arbeiten.

Die Alkylierung des Piperazin-Ring-Systems mit substituierten oder unsubstituierten Diphenylmethylhalogeniden findet spezifisch am Stickstoff in Position 1 statt. Als Halogenide finden vorzugsweise die Bromide und Chloride Verwendung, als Lösungsmittel vorzugsweise aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol oder niedrigsiedende Ketone wie Aceton, Methyläthylketon, Diisobutylketon. Geeignet sind auch z.B. Dimethylformamid und Hexa-

methylphosphorsäuretriimid; die Temperaturen liegen vorzugsweise zwischen 25 und 130°C. Es empfiehlt sich der Zusatz von basischen Kondensationsmitteln, wie tertiäre organische Basen oder Alkalicarbonat, wie Kalium- oder Natriumcarbonat.

Eine Alkylierung am Stickstoffatom in der 4-Stellung kann in analoger Weise erfolgen. Bei Verwendung von Alkylchloriden bzw. -bromiden empfiehlt sich jedoch der Zusatz von Natrium- oder Kaliumjodid und die Anwendung eines geringen Überdrucks von etwa 1,5 bis 10 atü.

Es besteht weiterhin die Möglichkeit, das Piperazin-Ringsystem mit Acylhalogeniden, Anhydriden oder Estern an dem Stickstoffatom in Stellung 4 zu acylieren und die Acylierungsprodukte in aliphatischen oder cyclischen Äthern — wie Diäthyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran — mittels komplexer Hydride zu den entsprechenden Alkylderivaten zu reduzieren.

Eine Methylgruppe kann auch an das Stickstoffatom in der 4-Stellung gebracht werden, indem man die Piperazine in geeigneten Lösungsmitteln, wie z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe oder Halogenkohlenwasserstoffe, in Gegenwart einer Base vorzugsweise Triäthylamin mit einem Halogenameisensäureester bei niedrigen Temperaturen umsetzt. Das so erhaltene Acylierungsprodukt lässt sich sehr leicht in bekannter Weise mit komplexen Hydriden reduzieren.

Die Umsetzung mit den Acylierungsmitteln kann auch bereits mit den Piperazinonen erfolgen. Bei der Reduktion der CO-Gruppe in der 2-Stellung wird der Carboxyrest in der 4-Stellung ebenfalls reduziert und in eine Alkylgruppe umgewandelt.

Die Piperazinderivate lassen sich weiter mit Alkylenoxiden am Stickstoffatom in der 4-Stellung hydroxyalkylieren. Als Lösungsmittel dienen Gemische aus niedrig siedenden Alkoholen und aromatischen Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise Methanol und Benzol im Verhältnis 2 : 1. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise bei 25-80°C und bei einem Druck von 3-5 Atmosphären durchgeführt.

Bei diesen Reaktionen am Stickstoffatom 4 muss das Stickstoffatom 1 entweder bereits durch den Rest R₁ substituiert oder durch eine Schutzgruppe, die später wieder abgespalten wird, geschützt sein, weil sonst am Stickstoffatom 1 dieselbe Reaktion wie am Stickstoffatom 4 stattfinden würde.

Die neuen Verbindungen besitzen eine gute antiarrhythmische Wirksamkeit. Darüber hinaus antagonisieren sie am arteriellen Gefäßmuskel bereits in geringen Dosen die konstriktorischen Effekte von Calcium-Ionen. Sie eignen sich daher besonders zur Behandlung von koronaren Herzerkrankungen und den damit verbundenen Herzrhythmusstörungen.

Weiter hemmen die neuen Verbindungen — wie die nachfolgenden Tabelle zeigt — die gefäßverengenden Effekte zahlreicher biogener Amine und anderer Vasokonstriktoren, so dass sie zur Behandlung von Gefässerkrankungen, wie z.B. Bluthochdruck, periphere und cerebrale Durchblutungsstörungen, in Betracht kommen.

TABELLE 1

Substanz	Dosis (M)	A		B		C	
		Histamin	Adrenalin	Calcium	Serotonin	Histamin	Adrenalin
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%		

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Substanz	Dosis (M)	A		B		C	
		Histamin	Adrenalin	Calcium	Serotonin	Histamin	Adrenalin
Vincamin	10 ⁻⁶	— 5%	+ 6%	+ 3%	0%		
Piribedil	10 ⁻⁶	— 4%	+ 9%	— 2%	+ 4%		
10 Pentoxyfyllin	10 ⁻⁶	+ 1%	— 5%	— 2%	+ 3%		
I	= (L)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin						
15 II	= (L)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin						
III	= (L)-1-(p,p'-Difluorphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin						
IV	= (L)-1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin.						

In der Tabelle 1 ist unter A angegeben, wie stark die durch Histamin (1,5 · 10⁻⁶ M) bzw. Adrenalin (3 · 10⁻⁸ M) hervorgerufene Durchflussminderung am perfundierten Kaninchenohr durch die Prüfsubstanz in der angegebenen Dosis gehemmt wird [Methode in Anlehnung an: Aust. J. exp. Biol. med. Sci 46, 739 (1968)]. Spalte B zeigt, in welchem Ausmass die durch eine 5 · 10⁻⁴ M Calciumchlorid-Lösung hervorgerufene Kontraktion am Calcium-verarmten und Kaliumdepolarisierten Gefässstreifen (Ratten-Aorta) gehemmt wird [Methode in Anlehnung an: Brit. J. Pharmac 36, 549 (1969)]. Unter C sind die entsprechenden Werte für den Serotonin-Antagonismus enthalten, der am Gefässstreifen in Krebs-Henseleit-Lösung gemessen wurde. Die Werte geben an, wie stark die durch 10⁻⁶ M Serotonin hervorgerufene Kontraktion durch die Prüfsubstanzen gehemmt wird. Weiter besitzen die neuen Verbindungen eine gute antiarrhythmische Wirksamkeit, wie sich durch Ermittlung der funktionellen Refraktärzeit am isolierten linken Meerschweinchenvorhof mit der Methode von Goric zeigen lässt [vgl. J. Pharm. Exp. Ther. 148, 100 (1965)]. Tabelle 2 zeigt die so erhaltenen Daten. RP bedeutet die Refraktärzeitverlängerung in %.

TABELLE 2

Substanz	Dosis (M)	RP
I	10 ⁻⁵	47
II	10 ⁻⁵	49
III	10 ⁻⁵	28
IV	10 ⁻⁵	55
Vincamin	10 ⁻⁵	21
Piribedil	10 ⁻⁵	4
Pentoxyfyllin	10 ⁻⁵	0

I-IV siehe Tabelle 1.

Die neuen Verbindungen eignen daher sich gut zur Behandlung von Gefässerkrankungen wie peripheren und cerebralen Durchblutungsstörungen. Weiter können sie wegen ihrer Calcium-antagonistischen und refraktärzeitverlängernden Eigenschaften zur Behandlung von koronaren Herzerkrankungen und den damit verbundenen Herzrhythmusstörungen verwendet werden.

Die neuen Verbindungen und deren Salze sollen oral und parenteral verabfolgt werden. Die tägliche Dosis liegt bei etwa 0,1-3,0 mg/kg bei intravenöser bzw. intramuskulärer Anwendung und bei etwa 0,5-10 mg/kg bei oraler Gabe. Zur Applikation eignen sich die bekannten galenischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragées, Kapseln und Lösungen.

Herstellung der Ausgangssubstanzen

A

Durch Umsetzen von 3,4-Dihydroxyphenyl- α -alaninmethylester mit Benzylbromid in Methyläthylketon unter Rückfluss erhält man N-Benzyl-3,4-(dibenzyloxyphenyl)- α -alaninmethylester ($F_{pHCl} = 170^\circ\text{C}$), welches in der Kälte mit wässriger Formaldehydlösung und Kaliumcyanid N-Benzyl-N-cyanomethyl-3,4-dibenzyloxyphenyl- α -alaninmethylester ($F_p = 107^\circ\text{C}$) bildet. Hieraus erhält man durch Hydrieren mit H_2 /Raney-Nickel unter Druck 3-Methyl-3-(3,4-dibenzyloxyphenyl)-4-benzylpiperazinon-(2) ($F_p = 155^\circ\text{C}$), aus dem mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure bei Raumtemperatur 3-Methyl-3-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-benzylpiperazinon-(2)-hydrobromid ($F_p = 161-163^\circ\text{C}$) erhalten wird. Setzt man diese Verbindung mit 1,2-Dichloräthan und Kaliumcarbonat in Gegenwart von Kupferpulver in Dimethylsulfoxid um, so erhält man 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-benzylpiperazinon-(2) (Aa) $F_p = 196^\circ\text{C}$.

Analog erhält man:

- AaD) (D)-3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-benzylpiperazinon-(2), nach Extraktion mit Chloroform
 $F_p = 114^\circ\text{C}$ (Isopropanol)
 $[\alpha]_D^{20} = -33,6^\circ$ (c = 1, Methanol)
- AaL) (L)-3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-benzylpiperazinon-(2) nach Extraktion mit Chloroform
 $F_p = 115^\circ\text{C}$ (Isopropanol)
 $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ (c = 1, Methanol)
- Ab) 3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-benzylpiperazinon-(2)
 $F_p = 167-169^\circ\text{C}$ (Isopropanol)
- AbD) (D)-3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-benzylpiperazinon-(2) nach Extraktion mit Chloroform
 $F_p = 133-135^\circ\text{C}$ (Isopropanol)
 $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ (c = 1, Methanol)
- AbL) (L)-3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-benzylpiperazinon-(2) nach Extraktion mit Chloroform
 $F_p = 133-135^\circ\text{C}$ (Isopropanol)
 $[\alpha]_D^{20} = +44,1^\circ$ (c = 1, Methanol)

B

Aus den gemäss A erhaltenen Verbindungen lassen sich durch Hydrieren in Gegenwart von Palladium als Katalysator in Eisessig folgende Verbindungen herstellen:

- Ba) 3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazinon-(2)
 $F_p = 139-141^\circ\text{C}$ (Isopropanol)
- BaD) (D)-3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazinon-(2)
 $F_p = 81-83^\circ\text{C}$ (Methanol)
 $[\alpha]_D^{20} = +27,8^\circ$ (c = 1, Methanol)
- BaL) (L)-3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazinon-(2)
 $F_p = 81-83^\circ\text{C}$ (Methanol)
 $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (c = 1, Methanol)

- Bb) 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazinon-(2)
 $F_p = 125^\circ\text{C}$ (Diisopropyläther)

- BbD) (D)-3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazinon-(2)
 $F_p = 112-114^\circ\text{C}$ (Diäthyläther)
 $[\alpha]_D^{20} = +41,2$ (c = 1, Methanol)

- BbL) (L)-3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazinon-(2)
 $F_p = 112-114^\circ\text{C}$ (Diäthyläther)
 $[\alpha]_D^{20} = -41,4^\circ$ (c = 1, Methanol)

C

Aus den in B angegebenen Verbindungen erhält man durch Alkylierung mit Alkyljodid in Aceton und in Gegenwart von Kaliumcarbonat die entsprechenden 4-Alkylderivate:

- Ca) 3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazinon-(2)
 $F_p = 134-136^\circ\text{C}$ (Isopropanol)
- CaD) (D)-3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazinon-(2)
 $F_{pHCl} = 224^\circ\text{C}$ (Isopropanol)
 $[\alpha]_D^{20} = +15,5^\circ$ (c = 1, Methanol)
- CaL) (L)-3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazinon-(2)
 $F_{pHCl} = 222^\circ\text{C}$ (Isopropanol)
 $[\alpha]_D^{20} = -15,8^\circ$ (c = 1, Methanol)
- Cb) 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazinon-(2)
 $F_p = 144^\circ\text{C}$ (Diisopropyläther)
- CbD) (D)-3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazinon-(2)
 $F_p = 101^\circ\text{C}$ (Diisopropyläther)
 $[\alpha]_D^{20} = +48,5^\circ$ (c = 1, Methanol)
- CbL) (L)-3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazinon-(2)
 $F_p = 100^\circ\text{C}$ (Diisopropyläther)
 $[\alpha]_D^{20} = -48,0^\circ$ (c = 1, Methanol)

D

Aus den 3,4-Alkylendioxybenzyl-Derivaten von 3-Methylpiperazinon-(2) erhält man durch Reaktion mit Acylhalogeniden die entsprechenden 4-Acylverbindungen, die sich durch Behandlung mit Natriumhydrid in Dimethylformamid und danach mit gegebenenfalls durch Halogenatome substituierten Diphenylmethylbromid zu den entsprechenden 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-alkylendioxybenzyl)-4-acylpiperazinon-(2)-Verbindungen umsetzen lassen. Diese können ohne Reinigung weiter verwendet werden.

E

Aus 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazinon-(2) (Cb) erhält man durch Reaktion mit Natriumhydrid in Dimethylformamid und Zugabe von p-Fluorphenylphenylmethylchlorid 1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazinon-(2) (Ea) $F_p = 130^\circ\text{C}$ (Diisopropyläther).

F

Aus 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazinon-(2) (Bb) erhält man durch Umsetzen mit Natriumhydrid in Dimethylformamid und anschliessende Reaktion mit Diphenyl-

methylbromid 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazinon-(2) (Fa).

Beispiel 1

20,8 g 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-benzyl-piperazinon-(2) (Aa) werden in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und unter Rühren innerhalb von einer Stunde in eine siedende Suspension von 6,8 g Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml Tetrahydrofuran getropft und weitere 5 Stunden am Sieden gehalten. Nach vorsichtiger Zugabe von Wasser wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Man erhält 18,2 g (91,5%) 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-benzyl-piperazin als öligen Rückstand, der nach längerem Stehen kristallisiert (Fp = 128-130°C).

18 g dieser Verbindung werden in 150 ml Eisessig gelöst, mit 2 g 10%iger Palladiumkohle versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird durch Filtration entfernt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Chloroform aufgenommen und mit 20%iger Ammoniumhydroxid-Lösung stark alkalisch gemacht. Die organische Phase wird dreimal mit je 40 ml Wasser extrahiert und im Vakuum das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und die Lösung wieder zur Trockne eingengt, um das Wasser azeotrop zu entfernen. Das zurückbleibende Öl wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält 11,6 g (88,2%) 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin (1a) Kp = 156-158°C/0,01 Torr.

Analog erhält man:

- 1aD) (D)-3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin
Kp = 158-160°C/0,02 Torr
[α]_D²⁰ = +12,6° (c = 1, Methanol)
- 1aL) (L)-3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin
Kp = 171-173°C/0,1 Torr
[α]_D²⁰ = -12,6° (c = 1, Methanol)
- 1b) 3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin
Kp = 128-130°C/0,005 Torr
- 1bD) (D)-3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin
Kp = 148-151°C/0,05 Torr
[α]_D²⁰ = +15,5° (c = 1, Methanol)
- 1bL) (L)-3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin
Kp = 153-155°C/0,05 Torr
[α]_D²⁰ = -15,3° (c = 1, Methanol)

Beispiel 2

In eine siedende Suspension von 6 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Rühren innerhalb einer Stunde eine Lösung von 14 g 3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazinon-(2) (Ca) in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Mischung wird noch weitere 3 Stunden am Sieden gehalten. Nach vorsichtiger Zugabe von Wasser und Filtrieren wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält 11,3 g (85,6%) 3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin (2a) Kp = 143-145°C/0,01 Torr, Fp = 79°C.

Analog erhält man:

- 2aD) (D)-3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin
Kp = 148-150°C/0,01 Torr
[α]_D²⁰ = -20,3° (c = 1, Methanol)
- 2aL) (L)-3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin

Kp = 148-150°C/0,01 Torr
[α]_D²⁰ = +20,5° (c = 1, Methanol)

- 2b) 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin
Kp = 180°C/0,01 Torr

- 2bD) (D)-3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin
Kp = 163-166°C/0,01 Torr
[α]_D²⁰ = -22,6° (c = 1, Methanol)

- 2bL) (L)-3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin
Kp = 163-166°C/0,01 Torr
[α]_D²⁰ = +22,8° (c = 1, Methanol)

Beispiel 3

12,4 g 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin (1a) werden in 200 ml trockenem Aceton gelöst, mit 20,7 g Kaliumcarbonat und 14,8 g Diphenylmethylbromid versetzt und 4 Stunden unter Rühren und Rückfluss erhitzt. Die anorganischen Salze werden abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 300 ml Diäthyläther aufgenommen und mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser kein Halogen mehr enthält. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird in die organische Phase Chlorwasserstoff eingeleitet. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Danach wird es in wenig Wasser suspendiert, mit 20%iger Ammoniumhydroxid-Lösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und dreimal mit 50 ml Diäthyläther extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Man erhält 19 g (91,6%) 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin (3a) Fp = 144°C (Diisopropyläther).

Analog erhält man:

- 3aD) (D)-1-(Diphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +20,0° (c = 1, Methanol)
- 3aL) (L)-1-(Diphenylmethyl)-3-methyl-2-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -20° (c = 1, Methanol)
- 3b) 1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin-dihydrochlorid
Fp = 179-181°C (Aceton)
- 3bD) (D)-1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +16,3° (c = 1, Methanol)
- 3bL) (L)-1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -16,6° (c = 1, Methanol)
- 3cD) (D)-1-(p,p'-Dichlordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +14,3° (c = 1, Methanol)
- 3cL) (L)-1-(p,p'-Dichlordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -14,5° (c = 1, Methanol)

- 3dD) (D)-1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +17,5^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3dL) (L)-1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -17,1^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3e) 1-(p,p'-Difluordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin-dihydrochlorid
 Fp = 191-193°C (Isopropanol)
- 3eD) (D)-1-(p,p'-Difluordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +16,8^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3eL) (L)-1-(p,p'-Difluordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -17,0^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3f) 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin-dihydrochlorid
 Fp = 170°C (Isopropanol)
- 3fD) (D)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +15,6^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3fL) (L)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -15,3^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3g) 1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin-dihydrochlorid
 Fp = 174°C (Isopropanol)
- 3gD) (D)-1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +11,8^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3gL) (L)-1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -12,0^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3hD) (D)-1-(p,p'-Dichlordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +8,6^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3hL) (L)-1-(p,p'-Dichlordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -8,8^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3iD) (D)-1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +13,4^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3iL) (L)-1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -13,5^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 3j) 1-(p,p'-Difluordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin-hydrochlorid
 Fp = 174°C (Isopropanol)
- 3jD) (D)-1-(p,p'-Difluordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +12,0$ (c = 1, Methanol)
- 3jL) (L)-1-(p,p'-Difluordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-piperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -12,2$ (c = 1, Methanol)
- 10 *Beispiel 4*
- 15 15 g 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin (3a) werden in 200 ml Aceton gelöst, mit 10 g Kaliumcarbonat versetzt und unter Rühren zum Sieden erhitzt. 5,6 g Methyljodid in 50 ml Aceton werden im Verlauf von 2 Stunden zugetropft. Nach weiteren 5 Stunden unter Rühren und Rückfluss wird filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Diäthyläther aufgenommen, mit Wasser halogenfrei gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhält 12,9 g (83%) 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin (4a) Fp = 118-120°C (Diisopropyläther).
- 20 20 ml Diäthyläther aufgenommen, mit Wasser halogenfrei gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhält 12,9 g (83%) 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin (4a) Fp = 118-120°C (Diisopropyläther).
- 25 Analog erhält man:
- 4aD) (D)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -15,7^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 4aL) (L)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +15,8^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 4bD) (D)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-äthylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -9,1^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 4bL) (L)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-äthylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +9,2^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 4cD) (D)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-n-propylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -5,3^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 4cL) (L)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-n-propylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +5,4^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 4d) 1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochlorid
 Fp = 223-225°C (Äthanol)
- 4dD) (D)-1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -15,7^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 4dL) (L)-1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = +15,5^\circ$ (c = 1, Methanol)
- 4eD) (D)-1-(p,p'-Dichlordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
 $[\alpha]_D^{20} = -15,1^\circ$ (c = 1, Methanol)

- 4eL) (L)-1-(p,p'-Dichlordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +15,3° (c = 1, Methanol)
- 4f) 1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin
Fp = 189-191°C (Äthanol)
- 4fD) (D)-1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -14,0° (c = 1, Methanol)
- 4fL) (L)-1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +14,1° (c = 1, Methanol)
- 4g) 1-(p,p'-Difluordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochlorid
Fp = 224-226°C (Methanol)
- 4gD) (D)-1-(p,p'-Difluordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -13,6° (c = 1, Methanol)
- 4gL) (L)-1-(p,p'-Difluordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +13,5° (c = 1, Methanol)
- 4h) 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochlorid als Hydrat
Fp = 195-198°C (Äthanol)
- 4hD) (D)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -20,0 (c = 1, Methanol)
- 4hL) (L)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +19,8° (c = 1, Methanol)
- 4iD) (D)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-äthylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -12,4° (c = 1, Methanol)
- 4iL) (L)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-äthylpiperazin
[α]_D²⁰ = +12,2° (c = 1, Methanol)
- 4jD) (D)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-n-propylpiperazin
[α]_D²⁰ = -8,1° (c = 1, Methanol)
- 4jL) (L)-1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-n-propylpiperazin
[α]_D²⁰ = +8,0° (c = 1, Methanol)
- 4k) 1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochlorid
Fp = 193°C (Isopropanol)
- 4kD) (D)-1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -21,0° (c = 1, Methanol)
- 4kL) (L)-1-(p-Chlorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +20,8° (c = 1, Methanol)
- 4lD) (D)-1-(p,p'-Dichlordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -19,3° (c = 1, Methanol)
- 5 4lL) (L)-1-(p,p'-Dichlordiphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +19,5° (c = 1, Methanol)
- 10 4mD) (D)-1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -22,4° (c = 1, Methanol)
- 15 4mL) (L)-1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +22,5° (c = 1, Methanol)
- 20 4n) 1-(p,p'-Difluorphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochlorid als Hydrat
Fp = 201°C (Isopropanol)
- 25 4nD) (D)-1-(p,p'-Difluorphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = -20,4° (c = 1, Methanol)
- 30 4nL) (L)-1-(p,p'-Difluorphenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin als glasartig erstarrtes Harz
[α]_D²⁰ = +20,6° (c = 1, Methanol)

Beispiel 5

19 g 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazinon-(2) (Bb) werden in 120 ml Benzol gelöst und mit 8,1 g Triäthylamin versetzt. Bei Raumtemperatur werden unter Rühren 8,7 g Chlorameisensäureäthylester in 30 ml Benzol zugetropft. Nach 12 Stunden wird der Reaktionsansatz mit Wasser halogenfrei gewaschen und die organische Phase zur Trockne eingedampft. Man erhält 21 g 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-carbäthoxypiperazinon-(2) (Fp = 122-124°C) (Isopropanol), welches in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren in eine siedende Suspension von 8 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml Tetrahydrofuran getropft wird. Nach 4 Stunden wird vorsichtig mit Wasser zerlegt, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach Destillation im Hochvakuum erhält man 14,3 g (87%) 3-Methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin (2b) Kp = 180°C/0,01 Torr.

Analog erhält man die in Beispiel 2 beschriebenen Verbindungen.

Beispiel 6

6,2 g 3-Methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin (2a) werden analog Beispiel 3 mit 7 g Diphenylmethylbromid umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat zur Trockne eingeengt und in Diäthyläther gelöst. Durch Einleiten von Chlorwasserstoff werden 11 g (90%) 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochlorid (4h) Fp = 196-198°C (Äthanol) ausgefällt.

Analog erhält man auch die übrigen in Beispiel 4 aufgeführten Verbindungen.

Beispiel 7

13,5 g 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-carbäthoxypiperazinon-(2) (vgl. D) werden in 90 ml Tetrahydrofuran gelöst und in eine siedende Suspension von 4,1 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 3 Stunden wird mit Wasser zerlegt, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhält 9,8 g (85%) 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin (4a) Fp = 120°C (Diisopropyläther).

Analog erhält man die anderen in Beispiel 4 angegebenen Verbindungen.

Beispiel 8

3,1 g 1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazinon-(2) (Da) werden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren innerhalb 30 Minuten in eine siedende Suspension von 0,8 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 3 Stunden wird vorsichtig mit Wasser versetzt, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhält 2,7 g (90%) 1-(p-Fluorphenyl-phenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin (4f) Fp_{HCl} = 189 bis 191°C (Äthanol).

Analog erhält man die in Beispiel 3 aufgeführten Verbindungen.

Beispiel 9

12,4 g 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin (3a) werden in 100 ml trockenem Benzol gelöst und mit 3,3 g Triäthylamin versetzt. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur 3,6 g Chlorameisensäureäthylester

in 20 ml Benzol zugetropft. Nach 12 Stunden wird die Lösung mit Wasser halogenfrei gewaschen und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhält 13,1 g (90%) 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-carbäthoxypiperazin (Fp = 153-155°C, Diisopropyläther), welches in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren in eine siedende Suspension von 3,8 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml Tetrahydrofuran innerhalb 30 Minuten getropft wird. Nach 3 Stunden wird mit Wasser versetzt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhält 10,7 g (93%) 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin Fp = 118-120°C (Diisopropyläther).

Analog erhält man die übrigen in Beispiel 4 genannten Produkte.

Beispiel 10

6,5 g 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazinon-(2) (Fa) werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren in eine siedende Suspension von 2 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 3 Stunden wird vorsichtig Wasser zugesetzt, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Man erhält 5,6 g (89%) 1-Diphenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-äthylendioxybenzyl)-piperazin (3a), Fp = 143°C (Diisopropyläther).

Analog erhält man die in Beispiel 3 beschriebenen Verbindungen.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen können in Tabletten, Dragées oder Ampullen verwendet werden, die auf übliche Weise hergestellt werden.