



C (45) *Patentansökan för ett*
medel för behandling av

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 241/08

SUOMI-FINLAND

(FI)

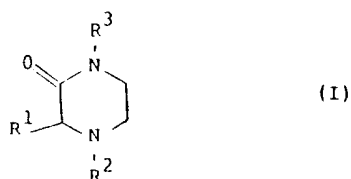
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus – Patentansökning 822698
(22) Hakemispäivä – Ansökningsdag 02.08.82
(23) Alkupäivä – Giltighetsdag 02.08.82
(41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig 21.02.83
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. –
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.06.88
(86) Kv. hakemus – Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet 20.08.81
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 3132882.2 Toteennäytetty-Styrkt

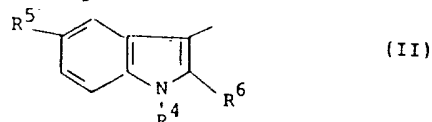
- (71) Cassella Aktiengesellschaft, Hanauer Landstrasse 526, Frankfurt am Main, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
(72) Rudi Beyerle, Frankfurt/Main, Heinz Bender, Frankfurt/Main, Ursula Schindler, Mörfelden-Walldorf, Rolf-Eberhard Nitz, Frankfurt/Main, Piero Antonio Martorana, Bad Homburg v.d.H., Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä uusien nootrooppisten mahdollisesti 1- ja/tai 4-asemassa substituoitujen 3-substituoitujen piperatsin-2-onien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya nootropiska eventuellt i 1- och/eller 4-ställning substituerade 3-substituerade piperazin-2-oner

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan I mukaisten piperatsinonien valmistamiseksi,



jossa kaavassa R¹ merkitsee fenyylisiä, 2-tienyylisiä, 3-pyridyyliä, tai ryhmää, jonka kaava II on



jossa R⁴ on vety, alkyyli, fenalkyyli, R⁵ on vety tai alkoksi, R⁶ on vety tai fenyyl, R² merkitsee vetyä, alkyyliä, fenalkyyliä, alkanoyyliä, nikotinoyyliä, bentsoyyliä, amidosulfonyyliä tai N-substituotua amidosulfonyyliä, ryhmää, jonka kaava III on

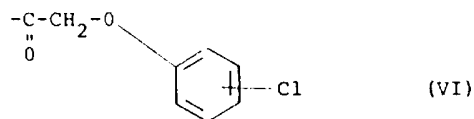


jossa R⁷ on -NH₂, piperidin-1-yyli, piperatsin-1-yyli, 4-alkyyli-piperatsin-1-yyli tai .

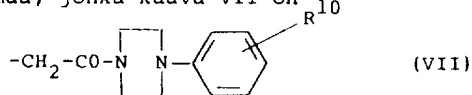
ryhmää, jonka kaava on



jossa R^8 on vety, fenyyli, tai fenyyli, jossa on substituenttina kloori, ryhmää, jonka kaava on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OR}^9$ (V), R^9 on vety, fenoksisätyyli tai



R^3 merkitsee vetyä, alkyyliä, alkoksikarbonyylimetyyliä, mahdollisesti N-mono- tai -disubstituoitua amidokarbonyylimetyyliä tai ryhmää, jonka kaava VII on

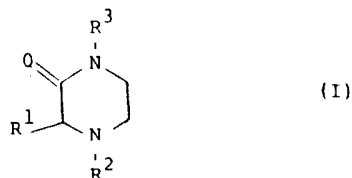


jossa R^{10} on vety tai alkoksi.

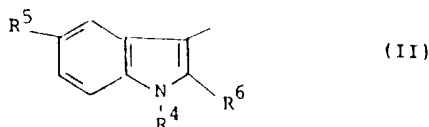
Keksinnön mukaisesti valmistetut kaavan I mukaiset piperatsinonit ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat soveltuvat aivot toiminnan sairauksien hoitamiseen.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av nya piperazinoner med formeln I



vari R^1 betecknar fenyl, 2-tienyl, 3-pyridyl, eller en grupp med formeln II



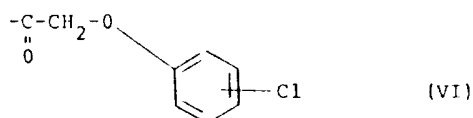
vari R^4 är väte, alkyl, fenalkyl, R^5 är väte eller alkoxi, R^6 är väte eller fenyl, R^2 är väte, alkyl, fenalkyl, alkanoyl, nikotinoyl, bensoyl, amidosulfonyl eller N-substituerad amidosulfonyl, en grupp med formeln III



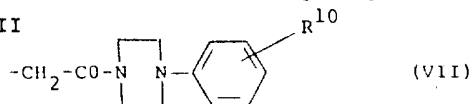
vari R^7 är $-\text{NH}_2$, piperidin-1-yl, peperazin-1-yl, 4-alkylpiperazin-1-yl eller $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array}$, en grupp med formeln



vari R^8 är väte, fenyl eller med klor substituerad fenyl, en grupp med formeln $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OR}^9$ (V), vari R^9 är väte, fenoxiacetyl eller en grupp med formeln VI



R^3 är väte, alkyl, alkoksikarbonylmetyl, eventuellt N-mono- eller disubstituerad amidokarbonylmetyl eller en grupp med formeln VII



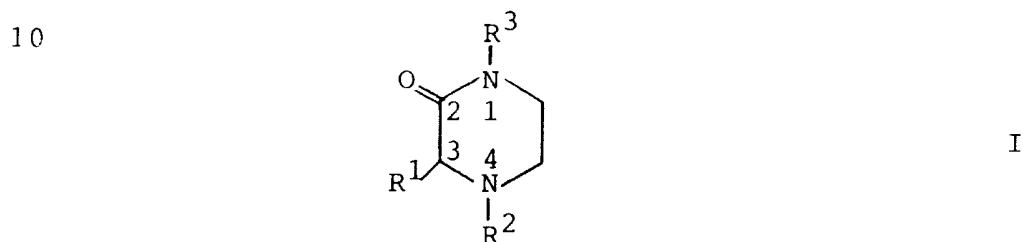
vari R^{10} är väte eller alkoxi.

De enligt uppfinningen framställda piperazinonerna med formeln I och deras fysiologiskt fördragbara salt tjänstgör för behandling av sjukdomar i hjärnfunktionen.

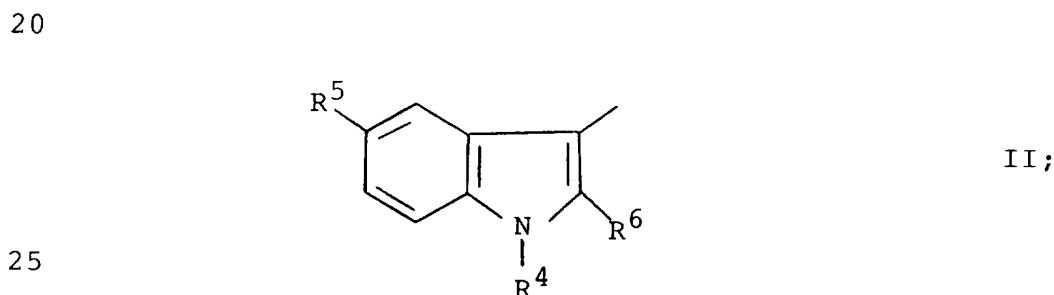
76325

Menetelmä uusien nootrooppisten mahdollisesti 1- ja/tai 4-asemassa substituotujen 3-substituotujen piperatsin-2-onien valmistamiseksi

- 5 Keksintö koskee menetelmää uusien nootrooppisten mahdollisesti 1- ja/tai 4-asemassa substituotujen 3-substituotujen piperatsin 2-onien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I

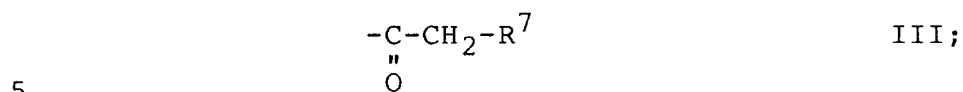


- 15 jossa R¹ merkitsee C₁₋₄-alkoksilla, fluorilla, 2-metoksi-
etoksilla tai dialkyyliaminoalkoksilla; jossa on kaikkiaan
4-8 hiiliatomia, substituotua fenyyliliä; 2-tienyyliä; 2-
furyyliä; 3-pyridyyliä tai ryhmää, jolla on kaava II

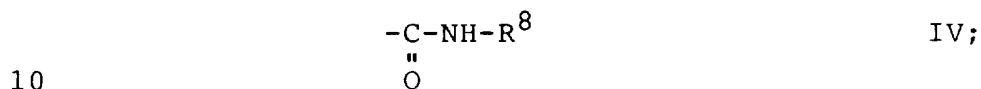


- 25 R² merkitsee vetyä, C₁₋₄-alkyyliä, jossa mahdollisesti on
substituenttina alkoksikarbonyyli, jossa on kaikkiaan 2 -
5 hiiliatomia, aminokarbonyyli tai morfolinokarbonyyli;
30 fenyylialkyyliä, jonka alkyyli-ryhmässä on 1-3 hiiliatomia
ja jonka fenyyli-ryhmässä mahdollisesti on substituentti-
na kloori tai C₁₋₂-alkoksi, tai kun alkyyli-ryhmässä on
3 hiiliatomia, sen 2-asemassa on mahdollisesti substi-
tuenttina OH; C₁₋₄-alkanoyyliä, jossa mahdollisesti on
35 substituenttina kloori; nikotinoyyliä; bentsoyyliä, jossa
mahdollisesti on substituenttina C₁₋₂-alkoksi, nitro tai
amino; aminosulfonyyliä, jonka N-asemassa on 1 tai 2 C₁₋₄-

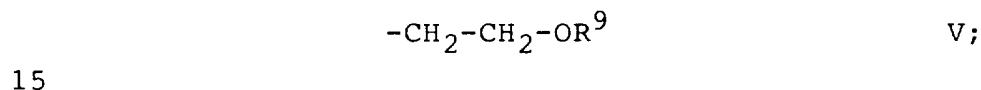
alkyyliiryhmää; allyyliä; propargyyliä; ryhmää, jolla on kaava III



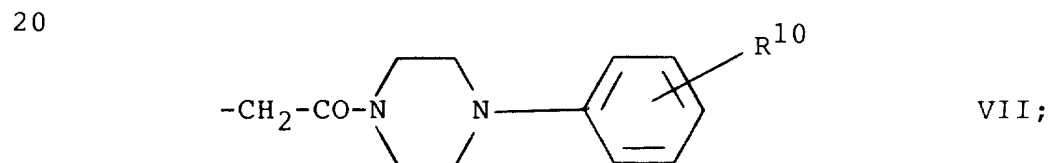
ryhmää, jolla on kaava IV



ryhmää, jolla on kaava V



R^3 merkitsee vetyä; C_{1-4} -alkyyliä; alkoksikarbonyylimetyyliä, jossa on kaikkiaan 3-6 C-atomia, aminokarbonylimetyyliä; ryhmää, jolla on kaava VII



25 R^4 merkitsee vetyä; C_{1-4} -alkyyliä; fenalkyyliä, jonka alkyyliiryhmässä on 1 tai 2 hiiliatomia ja jossa on mahdollisesti substituenttina kloori;

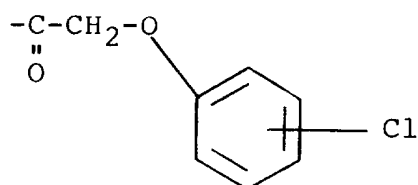
R^5 merkitsee vetyä tai C_{1-4} -alkoksia;

30 R^6 vetyä tai fenyyliä;

R^7 aminoa; morfolin-1-yyliä;

R^8 vetyä; mahdollisesti kloorilla substituoitua fenyyliä;

R^9 vetyä; fenoksiasetyyliä; tai ryhmää, jolla on kaava VI



VI,

5

ja
 R^{10} merkitsee vetyä tai C_{1-2} -alkoksia; sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

10 R^1 :tä vastaavassa fenyylliryhmässä voi olla enintään 3 substituenttia. Kun fenyylliryhmässä on 1 substituentti, substituentti voi olla o-, m- tai p-asemassa piperatsinonirenkaaseen nähden. Kun fenyyllirenkaassa on 2 substituenttia, ensisijaisia ovat yhdistelmät 2,4-; 3,4-; 2,5- ja 3,5-. Kun substituentteja on 3, ensisijaisia substituointityyppejä ovat 2,4,6- ja 3,4,5-. Tarkoituksenmukaisuussyistä R :ää vastaavassa fenyylliryhmässä on enintään 1 suuritilavuinen substituentti, kuten esim. dialkyyliaminoalkoksiryhmä. Sitävastoin fenyylliryhmään voi olla sitoutuneena enintään 3 pienempää, fluori- tai erityisesti metoksi-

20 substituenttia.
 R^4 :ää vastaavassa fenyylialkyyliiryhmässä voi olla substituenttina kloori-, erityisesti 1 tai 2 klooriatomia, jotka voivat olla joko o-, m- tai p-, tai 2,3-; 2,5-; 3,4- tai 3,5-asemissa.

Esimerkkejä R^1 :tä vastaavista substituentteista voivat olla o-, m-, p-metoksifenyyli, o-, m-, p-etoksifenyyli, 2,4-; 3,4- tai 3,5-dimetoksifenyyli, 2,4,5-; 2,4,6- tai 3,4,5-trimetoksifenyyli, o-, m-, p-fluorifenyyli, 2,4-; 2,5-; 3,4- tai 3,5-difluorifenyyli, o-, m-, p-dimetyyliaminoetoksifenyyli, o-, m-, p-dietyyliaminometoksifenyyli, o-, m-, p-dipropyliaminoetoksifenyyli, o-, m-, p-dimetyyliaminopropoksifenyyli, o-, m-, p-dietyyliaminopropoksifenyyli, o-, m-, p-dietyyliaminobutoksifenyyli, o-, m-, p-dimetyyliaminobutoksifenyyli, 2-tienyyli, 3-pyridyyli, 1-indol-3-yyliiryhmä, joka on kaavan II mukainen,

jossa R^4 merkitsee vetyä, metyyliä, etyyliä, bentsyyliä, o-, m-, p-klooribentsyyliä, fenetyyliä, o-, m-, p-kloorifenetyyliä, R^5 merkitsee vetyä, metoksia tai etoksia ja R^6 merkitsee vetyä tai fenyyliä.

5 Esimerkkejä erityisen edullisista R^1 :tä vastaavista ryhmistä ovat: o-, m-, p-metoksifenyyli, 2,4-; 3,4- tai 3,5-dimetoksifenyyli, 3,4,5-trimetoksifenyyli, o-, m-, p-fluorifenyyli, o-, m-, p-dimetyyliaminoetoksifenyyli, o-, m-, p-dietyyliaminoetoksifenyyli, 2-tienyyli, 3-pyridyyli, indol-3-yyliryhmä, joka on kaavan II mukainen, jossa R^4 merkitsee vetyä, metyyliä, etyyliä, bentsyyliä, o-, m-, p-klooribentsyyliä tai fenetyyliä, R^5 merkitsee metoksia tai etoksia ja R^6 merkitsee vetyä tai fenyyliä.

10 R^2 :ta vastaavassa alkyyliryhmässä, erityisesti metyyliryhmässä, voi olla substituenttina alkoksikarbonyyli, jossa on kaikkiaan 2-5 hiiliatomia, aminokarbonyyli tai morfolinokarbonyyli. R^2 :ta vastaavassa alkanoyyliryhmässä voi olla lisäksi substituenttina kloori, ensisijaisesti monosubstituenttina. R^2 :ta vastaavan fenalkyylin alkyyliryhmässä on 1-3 hiiliatomia ja fenyyliytimessä voi olla substituenttina 1 tai 2 klooria ja enintään 3 C_{1-2} -alkoksia, ja 1 OH-ryhmä. Kun substituentteja on 1, substituentit voivat olla o-, m- tai p-asemassa alkyleenisiltään nähden, kun substituentteja on 2, erityisen tarkoituksenmukaisia ovat asemat 2,4-; 3,4-; 2,5- ja 3,5-; ja kun substituentteja on 3, substituentit voivat olla ensisijaisesti asemassa 2,4,5-; 2,4,6- ja 3,4,5-. OH-ryhmä on fenyyliytimessä 2-asemassa ja se voi olla läsnä silloin kun fenyylialkyyliryhmän alkyyliketjussa on 3 C-atomia. R^2 :ta
20 vastaavan bentsoyyliryhmän fenyyliytimessä voi olla substituentteina 1-3 C_{1-2} -alkoksiryhmää tai 1 tai 2 nitro- tai aminoryhmää. Substituenttien asemien suhteen pätevät samat määrittelyt, jotka on esitetty R^2 :ta vastaavien substituoitujen fenalkyyliryhmien osalta. R^2 :ta vastaavan
30 aminosulfonylin aminoryhmä on ensisijaisesti N-substituoitu yhdellä tai kahdella C_{1-4} -alkyyliryhmällä, ensisijaisesti C_{1-2} -alkyyliryhmällä.

R⁸:aa vastaavassa kloorisubstituentteja sisältävässä fenyyliissä voi olla 1 tai 2 klooriatomia, jotka joko monosubstituoinnin ollessa kysymyksessä ovat o-, m- tai p-asemassa NH-ryhmään nähden, tai disubstituoinnin ollessa kyseessä ovat 2,4-, 2,5-, 3,4- tai 3,5-asemissa. Kaa-
 5 van VI mukaisessa R⁹:ää vastaavassa kloorifenoksisetyyliryhmässä klooriatomi voi olla happeen nähden o-, m- tai p-asemassa.

Esimerkkejä substituentteista, jotka voivat vastata R²:ta, ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert.-butyyli, metoksikarbonyylimetyyli, metoksikarbonyylietyyli, etoksikarbonyylimetyyli, etoksikarbonyylietyyli, propoksikarbonyylimetyyli, butoksikarbonyylimetyyli, aminokarbonyylimetyyli, aminokarbonyylietyyli, morfolinylikarbonyylimetyyli, bentsyyli, o-,
 10 m-, p-klooribentsyyli, 2,4-, 3,4-, 2,5- ja 3,5-diklooribentsyyli, o-, m-, p-metoksibentsyyli, o-, m-, p-etoksibentsyyli, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dimetoksibentsyyli, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dietoksibentsyyli, 2,4,5-, 2,4,6-, 3,4,5-
 15 trimetoksibentsyyli, fenetyyli, o-, m-, p-kloorifenetyyli, 2,4-, 2,5-, 3,4- tai 3,5-dikloorifenetyyli, o-, m-, p-metoksifenetyyli, o-, m-, p-etoksifenetyyli, 2,3-, 2,5-, 3,4- tai 3,5-dimetoksifenetyyli, 2,4-, 2,5-, 3,4- tai 3,5-dietoksifenetyyli, 2,4,5-, 2,4,6- tai 3,4,5-trimetoksi-
 20 fenetyyli, 3-fenyylipropyyli-(1), 3-(o-, m-, p-metoksifenyyli)propyyli-(1), 3-(o-, m-, p-etoksifenyyli)propyyli-(1), 2-hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(1), 2-hydroksi-3-(o-, m-, p-metoksifenyyli)propyyli-(1), 2-hydroksi-3-(o-, m-, p-etoksifenyyli)propyyli-(1), formyyl, asetyyli, kloori-
 25 asetyyli, nikotinoyyli, bentsooyli, o-, m-, p-metoksibentsooyli, o-, m-, p-etoksibentsooyli, 2,4-, 2,5-, 3,4- tai 3,5-dimetoksibentsooyli, 2,4-, 2,5-, 3,4- tai 3,5-dietoksibentsooyli, 2,4,5-, 2,4,6- tai 3,4,5-trimetoksibentsooyli, o-, m-, p-nitrobentsooyli, 2,4-dinitrobentsooyli,
 30 o-, m-, p-aminobentsooyli, 2,4-diaminobentsooyli, dimetyy-

liaminosulfonyyli, dietyyliaminosulfonyyli, aminoasetyyli, morfolinyyliasetyyli, aminokarbonyyli, fenyyliaminokarbonyyli, o-, m-, p-kloorifenyyliaminokarbonyyli, hydroksietyyli, fenoksiasetoksietyyli, o-, m-, p-kloorifenoksiasetoksietyyli. Erityisen ensisijaisia R^2 :n merkityksiä ovat esimerkiksi vety, metyyli, etyyli, aminokarbonyylimetyyli, metoksikarbonyylimetyyli, etoksikarbonyylimetyyli, morfolinyylikarbonyylimetyyli, bentsyyli, o-, m-, p-klooribentsyyli, o-, m-, p-metoksibentsyyli, o-, m-, p-etoksibentsyyli, 2,4-, 2,5-, 3,4- tai 3,5-dimetoksibentsyyli, fenetyyli, o-, m-, p-metoksifenetyyli, o-, m-, p-etoksifenetyyli, 2,4-, 2,5-, 3,4- tai 3,5-dimetoksifenetyyli, 3-fenyylipropyyli-(1), 2-hydroksi-3-fenyylipropyyli-(1), 2-hydroksi-3-(o-, m-, p-metoksifenyyli)propyyli-(1), 2-hydroksi-3-(o-, m-, p-etoksifenyyli)propyyli-(1), formyyl, asetyyli, klooriasetyyli, nikotinoyyli, bentsoyyli, o-, m-, p-metoksibentsoyyli, 2,4-, 2,5-, 3,4- tai 3,5-dimetoksibentsoyyli, 3,4,5-trimetoksibentsoyyli, o-, m-, p-nitrobentsoyyli, o-, m-, p-aminobentsoyyli, dietyyliaminosulfonyyli, aminoasetyyli, morfolinyyliasetyyli, aminokarbonyyli, fenyyliaminokarbonyyli, o-, m-, p-kloorifenyyliaminokarbonyyli, hydroksietyyli, fenoksiasetoksietyyli, o-, m-, p-kloorifenoksiasetoksietyyli.

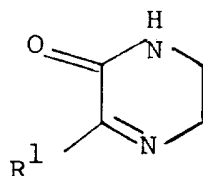
R^3 :a vastaavan kaavan VII mukaisen ryhmän fenyyli-ryhmään sitoutuneessa alkoksiryhmässä (R^{10}) on 1 - 2 C-atomia, ja se voi olla o-, m- tai p-asemassa piperatsiinirenkään typpi-atomiin nähden.

Esimerkkejä substituenteista, jotka voivat vastata R^3 :a, ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli-(1), butyyli-(2), isobutyyli, tert.-butyyli, metoksikarbonyylimetyyli, etoksikarbonyylimetyyli, propoksikarbonyylimetyyli, butoksikarbonyylimetyyli, aminokarbonyylimetyyli, 4-fenyylipiperatsin-(1)-yylikarbonyylimetyyli, 4-(o-, m-, p-metoksifenyyli)pyridatsin-(1)-yylikarbonyylimetyyli, 4-(o-, m-, p-etoksifenyyli)pyridatsin-(1)-yylikarbonyylimetyyli.

Ensisijaisia R^3 :n merkityksiä ovat: vety, metyyli, etyyli, metoksikarbonyylimetyyli, etoksikarbonyylimetyyli, propoksikarbonyylimetyyli, butoksikarbonyylimetyyli, aminokarbonyylimetyyli, 4-fenyyli-piperatsin-(1)-yyli-
 5 karbonyylimetyyli, 4-(o-, m-, p-metoksifenyyli)pyridatsin-(1)-yylikarbonyylimetyyli.

Erityisen edullisia ovat sellaiset keksinnön mukaisesti valmistettavat kaavan I mukaiset piperatsinonit, jotka sisältävät useita edellä mainituista ensisijaisista
 10 rakennetunnusmerkeistä.

Keksinnön mukaiselle menetelmällä kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi on tunnusomais-
 15 ta, että 5,6-dihydro-2(1H)-pyratsiini, jolla on kaava VIII



VIII

20 pelkistetään vastaavasti substituoiduksi piperatsin-2-oniksi, jolla on yleinen kaava I, jossa R^2 ja R^3 kumpikin on vety, jonka jälkeen tämän mahdollisesti annetaan reagoida sinänsä tunnetulla tavalla alkylointiaineen tai asylointiaineen kanssa, jolla on kaava IX



IX

jossa X on anionisesti lohkaistavissa oleva ryhmä, ja/tai saatu piperatsin-2-oni, jolla on kaava I, jossa R^3 on vety, mahdollisesti saatetaan reagoimaan sinänsä tunnetulla tavalla alkylointiaineen kanssa, jolla on kaava X



X

30 jossa X on anionisesti lohkaistavissa oleva ryhmä, ja haluttaessa saatu substituoitu piperatsin-2-oni muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Pelkistettäessä kaavan VIII mukaisia 5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinoneja vastaaviksi kaavan I mukaisiksi piperatsinoneiksi, joissa R^2 ja R^3 ovat vetyjä, tapahtuu 3,4-kaksoissidoksen hydrautumisen. Analogisia pelkistyksiä tunnetaan suuri määrä, ja sekä sopivat pelkistysaineet että myöskin pelkistysolosuhteet on esitetty alan kirjallisuudessa (vrt. esim. Methodender Organ. Chemie (Houben-Weyl) 4. Auflage, Stuttgart 1957, Band 11/1, s. 692 ff.).

Piperatsinonien keksinnön mukaiseen valmistukseen kaavan VIII mukaisista dihydropyratsinoneista soveltuvat erityisen hyvin katalyyttisesti aktivoitu vety ja hydridikompleksit, kuten esimerkiksi alkaliboorihydridi tai alialuminiumhydridi. Tarkoituksenmukaisuussyistä pelkistäminen suoritetaan neutraalissa orgaanisessa liuottimessa. Käytettäessä pelkistysaineena vetyä, katalyytteinä voidaan käyttää Raney-nikkeliä tai Raney-kobolttia kun suoritus tapahtuu normaalia korkeammassa lämpötilassa, edullisesti välillä $50 - 100^{\circ}\text{C}$, tai jalometallikatalyyttejä, kuten hienojakoista platinaa tai palladiumia, joka on tarkoituksenmukaisesti sopivalla kantajalla, kuten esim. aktiivihielellä, kun suoritus tapahtuu huoneen lämpötilassa tai hieman sitä korkeammassa lämpötilassa. Hydridikomplekseilla tapahtuva pelkistys voidaan usein suorittaa jopa huoneen lämpötilassa, mutta reaktiota voidaan kuitenkin jouduttaa tavalliseen tapaan lämmittämällä, esim. edullisesti enintään 100°C :n alapuolella kiehuvan liuottimen kiehumispisteessä.

Katalyyttisesti aktivoitua vetyä käytettäessä liuottimina tulevat kysymykseen esim. alemmat alkoholit, kuten metanoli, etanoli ja propanoli, alemmat karboksyylihapot, kuten etikkahappo, alempien karboksyylihappojen esterit yksiarvoisten alkoholien kanssa, kuten etikkahappoetyyliesteri, ja eetterit, kuten etyleeniglykolimono- tai dimetyylieetterit tai tetrahydrofuraani.

Pelkistäminen alkaliboorihydridillä voidaan suorittaa esim. yksiarvoisissa alkoholeissa, kuten metanolissa tai etanolissa, pelkistäminen alkalialuminiumhydridillä ensisijaisesti vedettömissä eettereissä, kuten dietyyli-
 5 eetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa.

Pelkistuksen jälkeen saaduista kaavan I mukaisista piperatsinoneista, joissa R^2 ja R^3 ovat vetyjä, voidaan jo lievissä olosuhteissa alkyloimalla tai asyloimalla valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa vain R^3 on vety, R^2 :n sitä vastoin omatessa edellä ilmoitettujen määrittelyjen puitteissa vedystä poikkeavan merkityksen. Sekä alkyloinnissa että asyloinnissa tarvittavat alkylointi- tai asylointiaineet, samoin kuin myöskin reaktioolosuhteet, joiden vallitessa alkylointi tai asylointi tapahtuu, tunnetaan kirjallisuudesta [*vrt. Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl) 4. Auflage, Stuttgart 1957, Band 11/1, so. 24 ff ja 11/2, s. 3 ff*].
 15

Periaatteessa käytetään aina edellä esitetyn kaavan IX mukaisia alkylointi- tai asylointiaineita. Anionisesti lohkaistavissa olevia ryhmiä X ovat esim. halogeeniatomit, erityisesti kloori, bromi tai jodi, tai ekvivalenttinen sulfaattoryhmä, tai, joskin harvemmin, kvartäärinen ammoniumryhmä tai tertiäärinen sulfoniumryhmä. Siinä tapauksessa, että R^2 on alkyyli tai substituoitu alkyyli, X vastaa lähinnä halogeenia, kuten klooria, bromia tai jodia, ja siinä tapauksessa, että R^2 on asyyliryhmä, X merkitsee tavallisesti halogeenia, erityisesti klooria tai bromia, tai ryhmää, jonka kaava on R^2O .
 20
 25

Reaktio suoritetaan tavallisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa. Lohjenneen protonin sitomiseksi on tarkoituksenmukaista lisätä emästä.
 30

Jos on tarkoitus valmistaa keksinnön mukaisesti kaavan I mukaisia piperatsinoneja, joissa myös 1-asema on substituoitu, so. R^3 on muu kuin vety, ensimmäisen alkylointi- tai asylointivaiheen jälkeen saatuja yhdisteitä käsitellään toisessa alkylointivaiheessa. Tällöin käytetään alkylointiaineita, joiden kaava on $X - R^3$, joissa X:llä on periaatteessa samat merkitykset, jotka on edellä
 35

kaavan $X - R^2$ mukaisten yhdisteiden osalta mainittu. Myöskin tämä toinen alkylointi suoritetaan yleensä orgaanisessa liuottimessa ja suoritus tapahtuu emäksen läsnäollessa. Reaktio-olosuhteita kovennetaan tällöin ensimmäisen alkyloinnin olosuhteisiin verrattuna, so. työ suoritetaan yleensä voimakkaammin polaarissa liuottimessa ja käyttämällä aktiivisempaa, esim. reaktioväliaineeseen liukenevaa emästä. Kaavan $X - R^2$ mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuvan reaktion liuottimina voidaan käyttää esimerkiksi alempia alkoholeja, so. C_{1-4} -alkoholeja, bentseenijohdannaisia, kuten tolueenia, klooribentseeniä, eettereitä ja syklisiä eettereitä, kuten esim. tetrahydrofuraania ja dioksaania. Kaavan $X - R^3$ mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuvan reaktion liuottimista pidetään edullisina polaarisia liuottimia, kuten esim. dimetyyliformamidia, dimetyylisulfoksidia tai pyridiiniä.

Kaavan $X - R^2$ mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuvan ensimmäisen alkylointi- tai asylointivaiheen emäksiksi riittävät epäorgaaniset yhdisteet, joiden ei tarvitse olla käytettävään väliaineeseen liukenevia, kuten esim. heikkojen happojen alkalisuolat, esim. alkaliasetaatit, alkali-karbonaatit, alkalivetykarbonaatit tai alkalifosfaatit, mutta myöskin magnesiumoksidi tai kalsiumoksidi. Kaavan $X - R^3$ mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuvassa alkyloinnissa käytettävät emäkset ovat ensisijaisesti reaktioväliaineeseen liukenevia; tässä tapauksessa käytetään tarkoituksenmukaisuussyistä alkalihydroksideja tai alkalialkoholilaitteja.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi yhdisteet liuotetaan orgaaniseen liuottimeen ja lisätään haluttu liuos, jossa haluttu happo on tarkoituksenmukaisesti yhdisteen I liuottimena käytetyn liuottimen kanssa sekoittuvassa, orgaanisessa liuottimessa. Kaavan I mukaisten piperatsinonien hydroklorideja voidaan näin ollen saada esimerkiksi siten, että yhdisteet liuotetaan alkoholiin ja alkoholiliuokseen lisätään ekvivalenttimäärin kloorivedyn eetteriliuosta.

Keksinnön mukaisesti valmistettavat kaavan I mukaiset piperatsinonit ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ovat nootrooppisia aineita, so. niitä voidaan käyttää sairauksien hoitamiseen, joille on tyypillistä aivo-

5 toiminnan, erityisesti muistitoiminnan rajoittuminen, samoin kuin aivojen vanhentumisilmiöiden vähentämiseen. Ne ovat yllättäen huomattavasti parempia kuin vaikutukseltaan samansuuntaiset tähän saakka tunnetut yhdisteet. Ne osoit-

10 tautuivat erinomaisen tehokkaiksi erilaisissa kokeissa, kuten esim. henkiinjäämisajan pidentymiseen Gibsen'in ja Bless'in natriumnitriittihypoksiakokeessa (J. Neurochemistry 27 (1976)), typellä indusoidun hypoksian siedon parant-

15 tuessa kokeessa, jossa tutkittavalla preparaattilla suoritettun esilääkinnän jälkeen koe-eläinten annettiin hengittää puhdasta typpeä ja määritettiin hengittämisen käynnistämisen ja elektroenkefalogrammin sähköisen neutraalisuuden välisen aikavälin pidentyminen, samoin kuin kuolleisuus.

Myöskin kokeissa, joilla tähdätään suoraan oppimis-

20 ja muistamiskyvyn ymmärtämiseen, kuten esim. tunnetuissa "avoidance"-kokeissa, keksinnön mukaisten tuotteiden vaikutus on erittäin hyvä.

Mainittuja ja eräitä muita kokeita käyttäen suoritettu tutkimus osoittaa, että keksinnön mukaisesti valmistettavilla yhdisteillä on yllättäen, toksisuuden ollessa

25 vähäinen, erityisen edullinen vaikutusprofiili, jollaista ei ole tunnetuilla valmisteilla tässä muodossa.

Keksinnön mukaisesti valmistettavia piperatsinoneja voidaan sen vuoksi antaa ihmisille yksinään, seoksina toistensa kanssa, tai farmaseuttisina valmisteina, jotka sisältävät aktiivisena aineosana tehokkaan annoksen ainakin yhtä keksinnön mukaisesti valmistettua piperatsinonia tai sen happoadditiosuolaa tavallisten farmaseuttisesti hyväksyttävien kantaja- ja lisäaineiden kanssa.

30

Sopivia kantajia ovat esim. vesi, kasviöljyt, tärkelys, gelatiini, maitosokeri, magnesiumstearaatti, vanhat, vaseliini jne. Lisäaineina voidaan käyttää esim. kostutus-

35 aineita, hajottavia aineita, säilytysaineita jne.

Farmaseuttiset valmisteet voivat olla esim. tablet-
tien, kapselien, vesi- tai öljyliuosten tai suspensioiden,
emulsioiden, injektoitavien vesi- tai öljypitoisten liuos-
ten tai suspensioiden, dispergoituvien jauheiden tai aero-
soliseosten muodossa. Yleisen kaavan I mukaisten yhdistei-
den ohella farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää lisäk-
si myös yhtä tai useampaa muuta farmaseuttisesti vaikutta-
vaa ainetta, esim. veren virtaamista edistäviä aineita,
kuten yhdisteitä dihydroergokristiini, nikerogoliini, bufe-
niini, nikotiinihappo ja sen esterit, pyridyylikarbinoli,
bensyklaani, kinnariksiini, naftidrofuryyli, raubasiini ja
vinkamiini; positiivisia lihaksia supistavia yhdisteitä,
kuten yhdisteitä digoksiini, asetyylidigoksiini, metilidi-
goksiini ja lanatoglykosidi; sepelvaltimoa laajentavia ai-
neita, kuten yhdisteitä karbokromeeni, dipyridamoli, nife-
dipiini ja perheksiliini; kurkkutulehduksen vastaisia yh-
disteitä, kuten yhdisteitä isosorbididinitraatti, isosor-
bidimononitraatti, glyserolidinitraatti, molsidomiini ja
verapamili; β -salpaajia, kuten yhdisteitä propranololi,
oksprendoli, atenololi, metoprololi ja penbutololi, ja mu-
na-aineenvaihdunta-aineita, kuten yhdistettä pirilinioli.
Sen lisäksi yhdisteitä voidaan yhdistellä muiden nootroop-
pisesti vaikuttavien aineiden, kuten esim. yhdisteen pira-
ketaami kanssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologinen vai-
kutukset on määritetty erilaisin koemenetelmin A, B ja C, jot-
ka kukin yksinään, erityisesti kuitenkin yhdistelminään,
osoittavat aineiden tehokkuuden ja arvon.

A) Nitriittihypoksia

Tässä kokeessa hiiriin aiheutettiin Gibson'in ja
Blass'in menetelmän mukaisesti (J. Neurochem. 27, 1976)
 NaNO_2 :llä (250 mg/kg s.) aivohypoksiaa, joka päättyi koe-
eläinten kuolemaan. Pyrittiin määrittämään, voidaanko ko-
keiltavalla aineella suoritettavan esilääkityksen avulla
vaikuttaa elinaikaan.

Pienimmäksi aktiiviseksi annokseksi merkittiin an-
nos, joka aiheutti koe-eläinten elinajan merkittävän piden-
tymisen (t-koe).

B) Typpihypoksia

Typen hengittämisen vaikutusten määrittämiseksi aivojen sähköiseen aktiivisuuteen käytettiin rottia, joissa oli kroonisesti istutetut elektrodit elektroenkefalogrammin (EEG) mittausta varten.

Tunnin kuluttua kontrolli- ja yhdisteruiskeen antamisesta eläinten annettiin hengittää heksobarbitaalinar-
koosissa EEG-kontrollin alaisena typpeä. Hypoksiasiedoksi merkittiin hengittämisen aloituksen ja sähköisen aktiivisuuden täydellisen katoamisen välinen ajanjakso (isoelekt-
rinen EEG). Lyhyen ajan kestävä typen edelleen hengittäminen ja sen jälkeinen ilman hengittäminen johtaa tavallisesti kaikkien kontrollieläinten kuolemaan.

Pienimmäksi valmisteen aktiiviseksi annokseksi merkittiin annos, joka johti hypoksiasiedon merkittävään pidentymiseen (t-koe) ja/tai vähensi merkittävästi kuolleisuutta (Chi-Quadrat-koe).

C) Passiivinen välttäminen

Koelaitteena oli valoisa-pimeä-laatikko, jonka pimeässä osassa oli sähköistetty ristikkopohja.

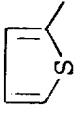
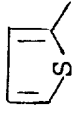
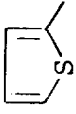
90 minuutin kuluttua kontrolli- ja yhdisteruiskeen antamisesta kokemattomia uroshiiriä käsiteltiin skopolamiinihydrobromidilla (3 mg/kg i.p.). 5 minuutin kuluttua hiiret pantiin laatikon valoisaan osaan. Sen jälkeen, kun ne olivat siirtyneet laatikon pimeään osaan, ne saivat epämiellyttävän sähköiskun. 24 tunnin kuluttua kukin hiiri pantiin kerran koelaitteen valoisaan osaan ja mitattiin viipymisaika (enintään 300 sek.). Koeyhdisteen merkittävä vaikutus kontrolliryhmään verrattuna laskettiin mediaanitestin avulla.

Valmisteen pienimmäksi aktiiviseksi annokseksi merkittiin annos, joka osoitti merkittävää skopolamiinin vastaista vaikutusta. Valmisteen aktiivisella annoksella ja skopolamiinilla käsitellyillä eläimillä viipymisaika on pitkä, samoin eläimillä, joita ei ole käsitelty skopolamiinilla, jota vastoin kontrolli-injektiolla ja skopolamiinilla käsitellyillä eläimillä viipymisaika on lyhyt.

Taulukon I tuloksista ilmenee, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on tunnettuihin vertailuaineisiin nähden täysin uudenlainen, aivoja suojaava vaikutusprofiili, koska ne ovat merkittävän tehokkaita kaikissa kol-

5 messa koemallissa.

Taulukko I

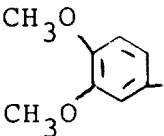
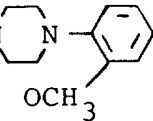
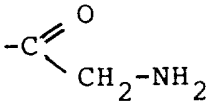
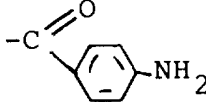
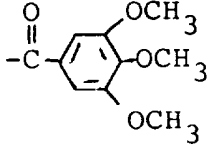
Aine		Pienin aktiivinen annos (mg/kg)				
R ¹	R ²	R ³	Nitriitti-hypoksia	Typpisieto	Hypoksia-kuolleisuus	Passiivinen välttämäinen
	H	H	50 p.o.	200 i.p.	100 i.p.	12,5 p.o.
		H	400 p.o.	200 i.p.	100 i.p.	100 p.o.
Piraketaami		H	125 p.o.	500 i.p.	-	-
Pyritinoli			-	-	200 i.p.	-
Meklofenoksaatti			300 p.o.	-	-	-
Vinkamiini			-	-	-	50 p.o.

Seuraavissa taulukoissa II ja III esitetään muita farmakologisia tietoja.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on voimakas vaikutus annoksen ollessa pieni, hyvä siedettävyys, sekä vähäinen toksisuus.

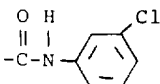
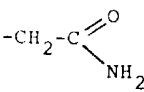
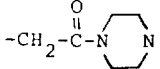
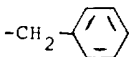
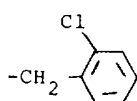
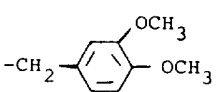
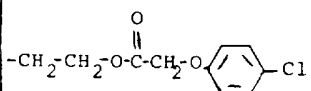
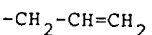
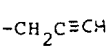
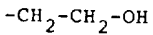
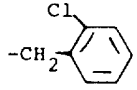
5

Taulukko II
Nitriittihypoksia

Aine			Pienin aktiivinen annos (mg/kg)
R ¹	R ²	R ³	
	-CO-CH ₃	-CH ₂ -CO-NH ₂	100 p.o.
	-CH ₂ - 	-CH ₂ CO-N 	100 p.o.
	-CH ₂ -CH ₂ OH	H	100 p.o.
"		H	100 p.o.
"		H	100 p.o.
"		H	100 p.o.
"		H	100 p.o.

(jatkuu..)

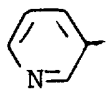
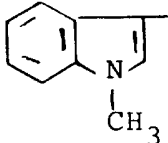
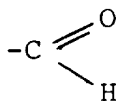
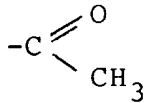
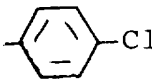
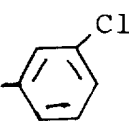
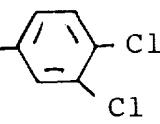
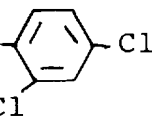
Taulukko II (jatkoa)
Nitriittihypoksia

Aine			Pienin aktiivinen annos (mg/kg)	sp.
R ¹	R ²	R ³		
		H	100 p.o.	
"		H	50 p.o.	
"		H	100 p.o.	
"		H	100 p.o.	
"		H	100 p.o.	
"		H	25 p.o.	
"		H	100 p.o.	
"		H	100 p.o.	74 - 75°C
"		H	100 p.o.	144 - 145°C
	-H	H	100 p.o.	122 - 123°C
"		H	100 p.o.	104 - 106°C (hydrokloridi)
"		H	100 p.o.	120°C; 204 - 206°C (hydrokloridi)

(jatkuu..)

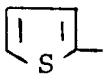
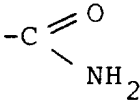
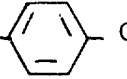
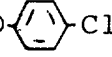
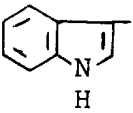
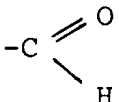
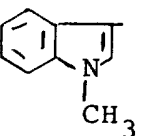
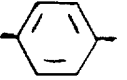
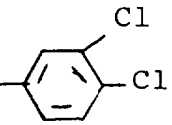
Taulukko II (jatkoa)

Nitriittihypoksia

Aine			Pienin aktiivinen annos (mg/kg)
R ¹	R ²	R ³	
	-H	H	100 p.o.
	-H	H	100 p.o.
"	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	100 p.o.
"		H	100 p.o.
"		H	100 p.o.
"	-CH ₂ - 	H	100 p.o.
"	-CH ₂ - 	H	100 p.o.
"	-CH ₂ - 	H	100 p.o.
"	-CH ₂ - 	H	100 p.o.
Piraketaami			125 p.o.
Meklofenoksaatti			300 p.o.

Taulukko III

Typpihypoksia

Aine			Pienin aktiivinen hypoksia-sieto	Annos (mg/kg) Kuolleisuus
R ¹	R ²	R ³		
	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	200 i.p.	200 i.p.
"		H	200 i.p.	100 i.p.
"	-CH ₂ -  -Cl	H	200 i.p.	100 i.p.
"	-CH ₂ -CH ₂ -O-C(=O)-CH ₂ -O-  -Cl	H	300 i.p.	200 i.p.
		H	200 i.p.	200 i.p.
	-CH ₂ -  -Cl	H	200 i.p.	200 i.p.
"	-CH ₂ -  -Cl	H	200 i.p.	200 i.p.
piraketaami pyritinoli			500 i.p. -	- 200 i.p.

Seuraavat suoritusesimerkit valaisevat keksinnön mukaista menetelmää. Reaktio-olosuhteita, pelkistys-, alkylointi- ja asylointiaineita voidaan vaihdella tunnetun teknologian ja patenttivaatimusten puitteissa, ja käytettäviä 5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinoneja patenttivaatimusten puitteissa.

Esimerkki 1

3-(3,4-dimetoksifenyyli)piperatsin-2-oni

23,4 g (0,2 moolia) 3-(3,4-dimetoksifenyyli)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia liuotetaan 230 ml:aan etanolia ja hydrataan Raney-nikkelin ollessa läsnä katalyyttinä 40 - 60°C:ssa ja 50 baarin vetypaineessa tyydyttymiseen asti. Tämän jälkeen katalyytti suodatetaan pois, suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännöstä hierretään eetterin kanssa. Saanto: 22,9 g = 97,8 % teoreettisesta (molekyyli-
paino 236), sulamispiste 124 - 126°C.

Esimerkki 2

3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-bentsyyli-piperatsin-2-oni

47,2 g (0,2 moolia) esimerkin 1 mukaisesti valmistettua 3-(3,4-dimetoksifenyyli)piperatsin-2-onia kiehutetaan 12 tuntia paluujäähdyttäjän alla 500 ml:ssa klooribentseeniä yhdessä 27,8 g:n (0,22 moolia) kanssa bentsyylikloridia ja 23,2 g:n (0,22 moolia) kanssa natriumkarbonaattia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, liuosta ravistellaan perusteellisesti veden kanssa ja metyleenikloridi haihdutetaan pois. Jäännöstä sekoitetaan pienen eetterimäärän kanssa, suodataan uudelleen ja suodattimella oleva jäännös kuivataan. Saanto: 44 g $\approx$ 67,5 % teoreettisesta (molekyyli-paino 326), sulamispiste 167 - 168°C.

Liuottamalla aine pieneen määrään alkoholia ja lisäämällä siihen kloorivedyn kyllästämää eetteriä, saadaan kloorihydraattia, jonka sulamispiste on 231 - 234°C.

Esimerkki 33-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-asetyylipiperatsin-2-oni

23,6 g (0,1 moolia) esimerkin 1 mukaisesti valmistettua 3-(3,4-dimetoksifenyyli)piperatsin-2-onia lisätään 100 ml:aan etikkahappoanhydridiä. Eksotermisen reaktion päätyttyä sekoitetaan vielä 2 tuntia huoneen lämpötilassa, haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jäännös pestään ensin ammoniakkin vesiliuoksella, sitten vedellä, ja liuotetaan metyleenikloridiin. Liuoksen kuivaamisen jälkeen se haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jäännöstä hierretään pienen eetterimäärän kanssa ja suodatetaan. Saanto: 20,1 g = 72,3 % teoreettisesta (molekyylipaino 278), sulamispiste 169 - 170°C.

15 Esimerkki 43-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-karboksyliamidopiperatsin-2-oni

23,6 g (0,1 moolia) esimerkin 1 mukaisesti valmistettua 3-(3,4-dimetoksifenyyli)piperatsin-2-onia sekoitetaan 250 ml:n kanssa vettä ja 10 ml:n (0,1 moolia) kanssa 10-norm. suolahappoa ja lisätään tiputtamalla 8,1 g (0,1 moolia) kaliumsyanidia liuotettuna 20 ml:aan vettä. Sekoitetaan 8 tuntia huoneen lämpötilassa ja suodatetaan. Suodatinjäännös pestään vedellä ja kiehutetaan 150 ml:n kanssa etanolia, jäädytetään uudelleen, suodatetaan uudelleen ja kuivataan. Saanto: 20 g = 78,7 % teoreettisesta (molekyylipaino 254), sulamispiste 196 - 199°C.

Esimerkki 53-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-formyylipiperatsin-2-oni

23,6 g (0,1 moolia) 3-(3,4-dimetoksifenyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 1 mukaisesti, lämmitetään 150 ml:n kanssa muurahaishappometyyliesteriä autoklaavissa 3 tuntia 110°C:ssa. Vakuuissa haihduttamisen jälkeen jäljelle jäänyttä jäännöstä hierretään eetterin kanssa, suodatetaan ja kuivataan. Saanto: 24 g = 91 % teoreettisesta (molekyylipaino 264), sulamispiste 125 - 127°C.

Esimerkki 63-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-karboksyylimidometyyli-
piperatsin-2-oni

5 Seosta, jossa on 10 g (0,03 moolia) 3-(3,4-dimetok-
sifenyyli)-4-karboksimetyyllipiperatsin-2-onia, 180 ml eta-
nolia ja 20 ml nestemäistä ammoniakkia, lämmitetään auto-
klaavissa 12 tuntia 70 - 80°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen
tuote suodatetaan erilleen, pestään etanolilla ja kuiva-
taan. Saanto: 5,3 g = 60 % teoreettisesta (molekyyllipaino
10 293), sulamispiste 230 - 231°C.

Lähtöainetta valmistetaan seuraavasti:

Seosta, jossa on 23,6 g (0,1 moolia) 3-(3,4-dimet-
oksifenyyli)piperatsin-2-onia (esimerkki 1) ja 12 g kloo-
rietikkahappometyyliesteriä 150 ml:ssa klooribentseeniä,
15 sekä 11,7 g (0,11 moolia) natriumkarbonaattia, kiehutetaan
12 tuntia paluujäähdyttäjän alla. Sitten reaktioseos haih-
dutetaan kuiviin, liuotetaan vesi/metyleenikloridi-seok-
seen, orgaaninen kerros erotetaan, haihdutetaan kuiviin,
jäljelle jäänyttä jäännöstä hierretään eetterin kanssa ja
20 suodatetaan. Saanto: 19,7 g $\approx$ 64 % teoreettisesta (mole-
kyyllipaino 308), sulamispiste 116 - 118°C.

Esimerkki 73-(3,6-dimetoksifenyyli)-4-aminoasetyyli-piperatsin-
2-onihydrokloridi

25 Seosta, jossa on 7,5 g (0,024 moolia) 3-(3,4-di-
metoksifenyyli)-4-klooriasetyyllipiperatsin-2-onia, 400 ml
metanolia ja 20 ml nestemäistä ammoniakkia, lämmitetään
12 tuntia autoklaavissa 80 - 90°C:ssa. Jäähdyttämisen jäl-
keen reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuumissa, jäännös
30 liuotetaan pieneen määrään metanolia, suodatetaan ja haih-
dutetaan uudelleen kuiviin. Saanto: 5,8 g = 73 % teoreet-
tisesta (molekyyllipaino 329), sulamispiste 140°C (hajoten).

Lähtötuotetta valmistetaan seuraavasti:

35 Seokseen, jossa on 23,6 g (0,1 moolia) 3-(3,4-di-
metoksifenyyli)piperatsin-2-onia (esimerkki 1), 150 ml
kloroformia ja 10,1 g trietyyliamiinia, lisätään jäähdyt-
tään liuos, jossa on 11,5 g (0,1 moolia) klooriasetyyli-
kloridia 50 ml:ssa kloroformia. Sen jälkeen sekoitetaan

tunnin ajan huoneen lämpötilassa, haihdutetaan kuiviin va-
kuumissa, jäännös liuotetaan kaliumkarbonaatin vesiliuok-
seen, ja liuosta ravistellaan perusteellisesti etikkahap-
poetyyliesterin kanssa. Kun etikkahappoetyyliesteri on
5 tislattu pois, saadaan 17,5 g = 56 % teoreettisesta
3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-klooriasetyylipiperatsin-2-
onia. Molekyyllipaino 312,5; sulamispiste 102 - 106°C.

Esimerkki 8

3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-morfoliinoasetyyli-
10 piperatsin-2-oni

Seosta, jossa on 7,8 g esimerkin 7 mukaisesti val-
mistettua 3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-klooriasetyylipiper-
atsin-2-onia, 50 ml tolueenia ja 4,5 g (0,05 moolia) mor-
foliinia, kiehutetaan 3 tuntia paluujäähdyttäjän alla.
15 Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuumissa,
jäännökseen lisätään kaliumkarbonaatin vesiliuosta ja
ravistellaan metyleenikloridin kanssa. Orgaaninen faasi
erotetaan ja metyleenikloridi haihdutetaan pois. Saanto:
6 g $\approx$ 66 % teoreettisesta (molekyyllipaino 363), sulamis-
20 piste 136 - 137°C.

Esimerkki 9

1-metyyli-3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-bentsyyli-
25 piperatsin-2-oni

32,6 g (0,1 moolia) 3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-
bentsyylipiperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 2 mukai-
sesti, liuotetaan 150 ml:aan dimetyylisulfoksidia, sekoi-
tetaan 15 minuuttia huoneen lämpötilassa 12,3 g:n (0,11
moolia) kanssa kalium-tert.-butylaattia ja jäähdyttäen li-
sätään 15,6 g (0,11 moolia) metyylijodidia. Tunnin kulut-
30 tua dimetyylisulfoksidi tislataan pois vakuumissa, jään-
nökseen lisätään vettä, tehdään alkaliseksi ja ravistel-
laan etikkaesterin kanssa. Orgaanisen faasin erottamisen
ja liuottimen tislauksen jälkeen jäljelle jää yhdiste
sitkeäjuoksuisena öljynä. Saanto: 35,4 g.

35 Liuottamalla isopropanoliin ja lisäämällä ekviva-
lenttimäärin naftaleeni-1,5-disulfonihappoa, saadaan naf-
taleenidisulfonaattia, jonka sulamispiste on 162 - 165°C.

Esimerkki 101-karboksyylimidometyyli-3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-bentsyylipiperatsin-2-oni

Seosta, jossa on 17,5 g (0,044 moolia) 1-karbomet-
5 oksimetyyli-3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-bentsyylipiperat-
sin-2-onia, 150 ml etanolia ja 50 ml nestemäistä ammoniak-
kia, lämmitetään autoklaavissa 12 tuntia 70 - 80°C:ssa.
Vakuuissa suoritettun reaktiotuotteen kuiviin haihduttami-
sen jälkeen jäännös liuotetaan etikkaesteriin ja liuotin
10 tislataan pois. Hiertämällä jäännöstä eetterin kanssa ja
suodattamalla, saadaan 9,5 g raakatuotetta, joka kiteyte-
tään uudelleen 70 ml:sta etanolia. Saanto: 6 g $\approx$ 36 %
teoreettisesta (molekyylipaino 382), sulamispiste 206 -
208°C.

15 Lähtötuotteena käytettävää 1-karbometoksimetyyli-
3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-bentsyylipiperatsin-2-onia val-
mistetaan seuraavasti:

40 g (0,12 moolia) 3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-
bentsyylipiperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 2 mukai-
20 sesti, lisätään liuokseen, jossa on 20 g (0,18 moolia)
kalium-tert.-butylaattia 250 ml:ssa dimetyylisulfoksidia.
Sekoitetaan 15 minuttia huoneen lämpötilassa, lisätään ti-
puttamalla 19,5 g (0,18 moolia) kloorietikkahappometyyli-
esteriä, ja sekoitetaan 6 tuntia 40 - 50°C:ssa. Kun dime-
25 tyylisulfoksidi on tislattu pois vakuuissa, jäännökseen
lisätään kaliumkarbonaatin vesiliuosta ja ravistellaan etik-
kaesterin kanssa. Kun orgaaninen faasi on erotettu ja etik-
kaesteri tislattu pois, jäljelle jää 43,5 g sitkeäjuoksuis-
ta öljyä, jota käytetään edelleen enempää puhdistamatta.

30 Esimerkki 11

1-karboksyylimidometyyli-3-(3,4-dimetoksifenyyli)piperatsin-2-onitartraatti

6,5 g (0,02 moolia) 1-karboksyylimidometyyli-3-
(3,4-dimetoksifenyyli)-4-bentsyylipiperatsin-2-onia, val-
35 mistettu esimerkin 10 mukaisesti, liuotetaan 80 ml:aan
jääetikkaa ja hydrataan huoneen lämpötilassa palladium-
hiili-katalyytin läsnäoloissa tyydyttymiseen asti. Sen jäl-
keen katalyytti poistetaan reaktioseoksesta, haihdutetaan

kuiviin vakuuissa, jäännös säädetään kaliumkarbonaatin vesiliuoksella alkaliseksi, saostuva öljy liuotetaan dimetoksietaaniin ja 1-karboksyylimidometyyli-3-(3,4-dimetoksifenyyli)piperatsin-2-oni saostetaan tartraattina lisäämällä viinihappoa. Saanto: 3,4 g $\approx$ 38 % teoreettisesta (molekyylipaino 443).

Esimerkki 12

1-(4-(2-metoksifenyyli)piperatsiini-1-karbometyyli)-3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-bentsyylipiperatsin-2-onisulfaatti

Seosta, jossa on 17,1 g (0,043 moolia) 1-karbometyyli-3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-bentsyylipiperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 10 mukaisesti, 100 ml glykolimonometyylieetteriä ja 9,1 g (0,047 moolia) 1-(2-metoksifenyyli)piperatsiinia, kiehutetaan 10 tuntia paluujäähdyttäjän alla. Reaktioseoksen vakuuissa suoritettun kuiviinhaihduttamisen jälkeen sitä sekoitetaan veden ja etikkaesterin kanssa, etikkaesterifaasi erotetaan, kuivataan, haihdutetaan kuiviin ja jäljelle jäävä öljy liuotetaan pieneen määrään etanolia. Lisäämällä liuos, jossa on 1,7 g rikkihappoa etanolissa, saostuu edellä mainittu sulfaatti. Se suodatetaan erilleen ja pestään eetterillä. Saanto: 6,6 g = 23 % teoreettisesta (molekyylipaino 654), sulamispiste 215 - 217°C.

Esimerkki 13

3-(4-fluorifenyyli)piperatsin-2-oni

24 g (0,125 moolia) 3-(4-fluorifenyyli)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia hydrataan, jatkokäsitellään ja kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä esimerkissä 1 selostetulla tavalla. Saanto: 15 g = 61,8 % teoreettisesta (molekyylipaino 194), sulamispiste 105 - 108°C.

Esimerkki 14

3-(4-fluorifenyyli)-4-bentsyylipiperatsin-2-oni

25 g (0,129 moolia) 3-(4-fluorifenyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 13 mukaisesti, alkyloidaan esimerkissä 2 selostetulla tavalla 18,1 g:n (0,143 moolia) kanssa bentsyylikloridia. Saanto: 24,3 g = 66,3 % teoreettisesta (molekyylipaino 284), sulamispiste 170 - 172°C.

Esimerkki 153-(4-fluorifenyyli)-4-formyylipiperatsin-2-oni

10 g (0,051 moolia) 3-(4-fluorifenyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 13 mukaisesti, asyloidaan esimerkissä 5 selostetulla tavalla lämmittämällä muurahaishappometyyliesterin kanssa. Saanto: 6 g = 53 % (molekyyllipaino 222), sulamispiste 120 - 123°C.

Kun asylointikomponenttina käytetään etikkahappoanhydridiä ja työskennellään esimerkin 3 mukaisesti, saadaan 3-(4-fluorifenyyli)-4-asetyylipiperatsin-2-onia. Saanto: 57 % (molekyyllipaino 236), sulamispiste 139 - 140°C.

Esimerkki 163-(2-tienyyli)piperatsin-2-oni

22,2 g (0,123 moolia) 3-(2-tienyyli)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia hydrataan ja jatkokäsitellään esimerkissä 1 selostetulla tavalla. Saanto: 17 g 3-(2-tienyyli)piperatsin-2-onia $\approx$ 75,9 % teoreettisesta (molekyyllipaino 182), sulamispiste 118°C.

Esimerkki 173-(2-tienyyli)-4-formyylipiperatsin-2-oni

9,1 g:n (0,05 moolia) 3-(2-tienyyli)piperatsin-2-onia (esimerkki 16) annetaan reagoida esimerkissä 5 selostetulla tavalla muurahaishappometyyliesterin kanssa. Saadaan 3-(2-tienyyli)-4-formyylipiperatsin-2-onia. Saanto: 8 g = 75 % teoreettisesta (molekyyllipaino 210), sulamispiste 127 - 129°C.

Esimerkin 3 mukaisesti valmistettiin käyttämällä vastaavia asylointiaineita seuraavat yhdisteet:

Käyttämällä asylointiaineena etikkahappoanhydridiä: 3-(2-tienyyli)-4-asetyylipiperatsin-2-oni; saanto 81 % teoreettisesta, sulamispiste 144 - 146°C.

Käyttämällä nikotiinihappoanhydridiä: 3-(2-tienyyli)-4-nikotinoyylypiperatsin-2-oni; saanto: 71 % teoreettisesta, sulamispiste 240 - 241°C (hydrokloridi).

Käyttämällä trimetoksibentsoyylidikloridia: 3-(2-tienyyli)-4-(3,4,5-trimetoksibentsoyylipiperatsin-2-oni; saanto: 63 % teoreettisesta, sulamispiste 164 - 165°C.

Käyttämällä 4-nitrobentsoyylidikloridia; 3-(2-tienyyli)-4-(4-nitrobentsoyyli)piperatsin-2-oni; saanto: 83 % teoreettisesta, sulamispiste 204°C.

5 Pelkistämällä nitroryhmä katalyyttisesti saadaan esimerkissä 1 selostettuja olosuhteita käyttäen 3-(2-tienyyli)-4-(4-aminobentsoyyli)piperatsin-2-onia; saanto: 70 % teoreettisesta, sulamispiste 181 - 182°C.

Esimerkki 18

10 1-karboetoksimetyyli-3-(2-tienyyli)-4-asetyyli-
piperatsin-2-oni

12 g (0,053 moolia) 3-(2-tienyyli)-4-asetyyli-piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 17 mukaisesti, sekoitetaan 6,6 g:n (0,059 moolia) kanssa kalium-tert.-butylaattia 100 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Kun vakuumissa
15 on tislattu pois 10 ml dimetyylisulfoksidia, lisätään ti-
puttamalla huoneen lämpötilassa 6,4 g (0,059 moolia) klooritetikkahappoetyyliesteriä ja sen jälkeen sekoitetaan 12
tuntia. Dimetyylisulfoksidi haihdutetaan pois vakuumissa,
jäännöstä sekoitetaan veden kanssa, liuotetaan etikkaeste-
20 riin ja orgaaninen faasi erotetaan. Kun etikkaesteri on
tislattu pois, saadaan 13,8 g = 88 % teoreettisesta (mole-
kyyli-paino 296) edellä mainittua tuotetta sitkeäjuoksui-
sena öljynä.

Esimerkki 19

25 1-karboksyylimidometyyli-3-(2-tienyyli)-4-asetyy-
lipiperatsin-2-oni

13,9 g (0,047 moolia) 1-karbometoksimetyyli-3-(2-tienyyli)-4-asetyyli-piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 18 mukaisesti, liuotetaan 180 ml:aan etanolia ja läm-
30 mitetään 20 ml:n kanssa nestemäistä ammoniakkaa autoklaa-
vissa 12 tuntia 80 - 90°C:ssa, reaktioseos haidutetaan
kuiviin vakuumissa, jäännöstä kiehautetaan metanolin ja
aktiivihiiilen kanssa, metanoliliuos suodatetaan ja haihdu-
tetaan kuiviin. Saanto: 6 g = 45,5 % teoreettisesta (mole-
35 kyyli-paino 281), sulamispiste 162 - 165°C.

Esimerkki 203-(2-tienyyli)-4-karboksyylimido-piperatsin-2-oni

9,1 g:n (0,05 moolia) 3-(2-tienyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 16 mukaisesti, annetaan reagoida kaliumsyanidin kanssa, ja jatkokäsitellään esimerkissä 4 selostetulla tavalla. Saanto: 8,8 g = 78 % teoreettisesta (molekyyllipaino 225), sulamispiste 219 - 222°C.

Esimerkki 213-(2-tienyyli)-4-klooriasetyylikpiperatsin-2-oni

18,2 g (0,1 moolia) 3-(2-tienyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 16 mukaisesti, liuotetaan 150 ml:aan kloroformia ja tähän lisätään 11,1 g (0,11 moolia) trietyyliamiinia ja 12,4 g (0,11 moolia) klooriasetyylikloridia. Sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa, reaktioliuos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännöstä sekoitetaan veden ja etikkaesterin kanssa. Etikkaesteriliuos erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Saanto: 19,7 g = 76 % teoreettisesta (molekyyllipaino 259), sitkeäjuoksuista öljyä.

Esimerkki 22

Antamalla esimerkin 21 mukaisesti saadun yhdisteen reagoida ammoniakkin tai morfoliinin kanssa esimerkissä 7 selostetulla tavalla saadaan:

3-(2-tienyyli)-4-aminoasetylikpiperatsin-2-onia; sulamispiste 130°C (hajoten), tai
3-(2-tienyyli)-4-(morfoliinometylikarbonyyli)piperatsin-2-onia; sulamispiste 144 - 146°C.

Esimerkki 233-(2-tienyyli)-4-(3-kloorifenyyliaminokarbonyyli)-piperatsin-2-oni

5,5 g (0,03 moolia) 3-(2-tienyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 16 mukaisesti, liuotetaan 60 ml:aan metyleenikloridia, lisätään tiputtamalla 4,6 g (0,03 moolia) 3-kloorifenyyli-isosyanaattia liuotettuna 20 ml:aan metyleenikloridia, ja sen jälkeen sekoitetaan 5 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut reaktiotuote suodatetaan erilleen, pestään metyleenikloridilla ja kuivataan. Saanto: 8,2 g = 81 % teoreettisesta (molekyyllipaino 335,5), sulamispiste 173 - 175°C.

Esimerkki 243-(2-tienyyli)-4-karbometoksimetyyllipiperatsin-2-oni

18,2 g:n (0,1 moolia) 3-(2-tienyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 16 mukaisesti, annetaan reagoida kloorietikkahappometyyliesterin kanssa ja jatkositellään esimerkissä 6 selostetulla tavalla. Saanto: 18,6 g = 73 % teoreettisesta (molekyyllipaino 254), sulamispiste 119 - 123°C.

10 Esimerkki 253-(2-tienyyli)-4-karboksyylimidometyyllipiperatsin-2-oni

8,9 g:n (0,035 moolia) esimerkin 24 mukaisesti valmistettua 3-(2-tienyyli)-4-karboksimetyyllipiperatsin-2-onia annetaan reagoida esimerkissä 6 selostetulla tavalla ammoniakkin kanssa. Saanto: 4,7 g = 56 % teoreettisesta (molekyyllipaino 239), sulamispiste 215 - 217°C.

Kun reaktio-osapuolena käytetään ammoniakkin asemesta morfoliinia, saadaan 3-(2-tienyyli)-4-morfoliinikarbonyylimetyyllipiperatsin-2-onia; sulamispiste 190 - 193°C.

Esimerkki 263-(2-tienyyli)-4-dimetyyliaminosulfonylipiperatsin-2-oni

9,1 g (0,05 moolia) 3-(2-tienyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 16 mukaisesti, sekoitetaan liuoksen kanssa, jossa on 6,1 g (0,06 moolia) trietyyliamiinia 100 ml:ssa kloroformia, ja lisätään hitaasti tiputtamalla 8,6 g (0,06 moolia) dimetyyliaminosulfonihappokloridia. Sen jälkeen sekoitetaan 6 tuntia huoneen lämpötilassa, reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jäännöstä sekoitetaan veden kanssa ja ravistellaan etikkaesterin kanssa. Etikkaesterifaasi erotetaan, ja sen jälkeen kun etikkaesteri on tislattu pois, jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Saanto: 9,7 g $\approx$ 67 % teoreettisesta (molekyyllipaino 289), sulamispiste 134 - 136°C.

Esimerkki 273-(2-tienyyli)-4-hydroksietyyli-piperatsin-2-oni-tartraatti

18, 2 g (0,1 moolia) 3-(2-tienyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 16 mukaisesti, sekoitetaan 180 ml:ssa etanolia 13,2 g:n (0,3 moolia) kanssa etyleenioksidia autoklaavissa 24 tuntia 60°C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jäännös liuotetaan etikkaesteriin ja lisätään kuumaa viinihapon etikkaesteriliuosta. Saostunut tartraatti suodatetaan erilleen, pestään etikkaesterillä ja kuivataan. Saanto: 28 g $\approx$ 74 % teoreettisesta (molekyyli-paino 376), sulamispiste 60 - 63°C.

Esimerkki 283-(2-tienyyli)-4-(4'-kloorifenoksimetyyli-karboxyli)-lioksimetyyli-piperatsin-2-onihydrokloridi

18,1 g (0,08 moolia) 3-(2-tienyyli)-4-hydroksietyyli-piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 27 mukaisesti, liuotetaan 160 ml:aan kloroformia ja asyloidaan 10,1 g:lla (0,1 moolia) trietyyliamiinia ja 20,5 g:lla (0,1 moolia) 4-kloorifenoksimetyyli-kloridilla. Sen jälkeen sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa, haihdutetaan kuiviin ja jäännöstä ravistellaan etikkaesterin kanssa. Natriumsulfaattilla suoritettua etikkaesteriuutteen kuivaamisen jälkeen yhdiste saostetaan hydrokloridina lisäämällä suolahapon eetteriliuosta. Saanto: 28 g $\approx$ 65 % teoreettisesta (molekyyli-paino 431), sulamispiste 211 - 213°C.

Esimerkki 293-(2-tienyyli)-4-bentsyyli-piperatsin-2-oni

54,6 g:n (0,3 moolia) 3-(2-tienyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 16 mukaisesti, annetaan reagoida esimerkissä 2 selostetulla tavalla 41,7 g:n (0,33 moolia) kanssa bentsyylikloridilla. Saanto: 61,7 g $\approx$ 75,6 % teoreettisesta (molekyyli-paino 272), sulamispiste 161°C (hajoten).

- Käyttämällä vastaavasti substituoituja bentsyyliklorideja samalla tavalla, saadaan seuraavat yhdisteet:
- 3-(2-tienyyli)-4-(4-klooribentsyyli)piperatsin-2-oni;
saanto: 78 % teoreettisesta, sulamispiste 191 - 193°C.
- 5 3-(2-tienyyli)-4-(2-klooribentsyyli)piperatsin-2-oni;
saanto: 70 % teoreettisesta, sulamispiste 156°C.
- 3-(2-tienyyli)-4-(3,4-diklooribentsyyli)piperatsin-2-oni;
saanto: 80 % teoreettisesta, sulamispiste 127°C.
- 3-(2-tienyyli)-4-(4-metoksibentsyyli)piperatsin-2-oni;
10 saanto: 80 % teoreettisesta, sulamispiste 216 - 218°C.

- Käytettäessä analogisesti alkylointiaineena 3,4-dimetoksifenetyyli-bromidia, saadaan 3-(2-tienyyli)-4-(3,4-dimetoksifenetyyli)piperatsin-2-onia, jonka sulamispiste on 261 - 262°C (naftaleeni-1,5-disulfonaatti), 68 %:n teoreettisin saannoin.
- 15

Esimerkki 30

3-(3-indolyyli)piperatsin-2-oni

- 21,3 g (0,1 moolia) 3-(3-indolyyli)-5,6-dihydro-2-(1H)-pyratsinonia hydrataan esimerkissä 1 selostetulla tavalla. Saanto: 18 g $\approx$ 84 % teoreettisesta (molekyyli-paino 215), sulamispiste 152 - 155°C.
- 20

Esimerkki 31

3-(3-indolyyli)-4-formyylipiperatsin-2-oni

- 21,5 g (0,1 moolia) 3-(3-indolyyli)piperatsin-2-onia (esimerkki 30) formyloidaan esimerkissä 5 selostetulla tavalla muurahaishappometyyli-esterillä. Saanto: 19,5 g = 80 % teoreettisesta (molekyyli-paino 243), sulamispiste 260 - 262°C.
- 25

Esimerkki 32

- 30 3-(3-indolyyli)-4-bentsyyli-piperatsin-2-oni

- 21,5 g (0,1 moolia) 3-(3-indolyyli)piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 30 mukaisesti, alkyloidaan esimerkissä 2 selostetulla tavalla bentsyylikloridilla. Saanto: 27 g $\approx$ 68 % teoreettisesta (molekyyli-paino 305), sulamispiste 232 - 234°C.
- 35

Esimerkki 333-(1-metyyli-indolyyli-3)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinoni

5 Astiaan pannaan ensin 240 g (4 moolia) 1,2-diamino-
 etaania liuotettuna 4000 ml:aan etanolia, ja tiputtamalla
 lisätään huoneenlämpötilassa 462 g (2 moolia) 1-metyyli-
 indolyyli-3-glyoksyylihappoetyyliesteriä. Tämän jälkeen
 lämmitetään 2 tuntia 70°C:ssa. Etanolin haihduttamisen
 10 jälkeen jäännöstä sekoitetaan 5 l:ssa vettä, ja pH sääde-
 tään arvoon 1 väkevällä suolahapolla. Liukenematon sivu-
 tuote suodatetaan pois, hapan suodos tehdään alkaliseksi
 ja saostunut sakka suodatetaan erilleen. Saanto: 335 g $\approx$
 73,8 % teoreettisesta (molekyylipaino 227), sulamispiste
 176 - 179°C.

15 Esimerkki 343-(1-metyyli-indolyyli-3)-piperatsin-2-oni

22,7 g (0,1 moolia) 3-(1-metyyli-indolyyli-3)-5,6-
 dihydro-2(1H)-pyratsinonia, valmistettu esimerkin 33 mukai-
 sesti, hydrataan esimerkissä 1 selostetulla tavalla. Saan-
 20 to: 19,4 g $\approx$ 85 % teoreettisesta (molekyylipaino 229),
 sulamispiste 163 - 166°C.

Esimerkki 353-(1-metyyli-indolyyli-3)-4-formyyli-piperatsin-2-oni

25 22,9 g:n (0,1 moolia) 3-(1-metyyli-indolyyli-3)-
 piperatsin-2-onia, valmistettu esimerkin 34 mukaisesti,
 annetaan reagoida esimerkissä 5 selostetulla tavalla muu-
 rahaishappometyyliesterin kanssa. Saanto: 19 g $\approx$ 78 % teo-
 reettisesta (molekyylipaino 243), sulamispiste 216 - 218°C.

30 Esimerkki 363-(1-metyyli-indolyyli-3)-4-[3-(2-etoksifenyyli)-2-hydroksipropyli-1]-piperatsin-2-oni

11,5 g (0,05 moolia) 3-(1-metyyli-indolyyli-3)-pi-
 peratsin-2-onia, valmistettu esimerkin 34 mukaisesti, liuo-
 35 tetaan 100 ml:aan isoamyylialkoholia, lisätään 9,7 g (0,05
 moolia) 3-(2-etoksifenoksi)-1,2-epoksipropaania ja sekoite-
 taan 5 tuntia 120°C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin

5 vakuumissa, jäännös liuotetaan etikkaesteriin ja hydrokloridi saostetaan lisäämällä suolahapon eetteriliuosta. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan. Saanto: 16 g = 72 % teoreettisesta (molekyyllipaino 441,5), sulamispiste 148 - 151°C.

Esimerkki 37

3-(1-(4-klooribentsyyli)indolyyli-3)-piperatsin-2-oni

10 164 g (0,68 moolia) 1-(4-klooribentsyyli)indolia liuotetaan 1400 ml:aan eetteriä ja tiputtamalla lisätään 119 g (0,935 moolia) oksalyylikloridia. Sen jälkeen sekoitetaan 8 tuntia huoneen lämpötilassa, suodatetaan ja jäännöstä sekoitetaan tunnin ajan 60°C:ssa 800 ml:n kanssa etanolia. Konsentroidin ja suodattamisen jälkeen jäännös
15 kiteytetään uudelleen isopropanolista. Saanto: 162,2 g ≈ 70 % teoreettisesta, 1-(4-klooribentsyyli-indolyyli)-3-glyoksyylihappoetyyliesteriä (molekyyllipaino 341), sulamispiste 123 - 125°C.

20 136,4 g:n (0,4 moolia) edellä valmistettua 1-(4-klooribentsyyli)indolyyli-3-glyoksyylihappoetyyliesteriä annetaan reagoida etyleenidiamiinin kanssa ja jatkokäsittellään esimerkissä 33 selostetulla tavalla. Saadaan 93 g ≈ 77 % teoreettisesta 3-(1-(4-klooribentsyyli)indolyyli-3)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia, jonka sulamispiste on
25 185 - 186°C.

90 g näin saatua tuotetta hydrataan ja jatkokäsittellään esimerkin 1 ohjeiden mukaisesti. Saadaan 74 g = 0,82 % teoreettisesta, 3-(1-(4-klooribentsyyli)indolyyli-3)-piperatsin-2-onia, jonka sulamispiste on 195°C.

30 Esimerkki 38

Suoritettaessa samalla tavalla esimerkin 37 mukainen menetelmä lähtemällä samasta määrästä 1-(2-klooribentsyyli)indolia, saadaan kokonaissaantona 45 % 3-(1-(2-klooribentsyyli-indolyyli-3)-piperatsiini-2-onia, jonka sulamispiste on 181°C.
35

Esimerkki 393-(2-fenyyli-indolyyli-3)-piperatsin-2-oni

Yhdistettä saadaan hydraamalla 3-(2-fenyyli-indolyyli-3)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia. Saanto 82 %, sulamispiste 165°C (hajoten).

5

Lähtöaineena tarvittavaa 3-(2-fenyyli-indolyyli-3)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia valmistetaan lähtemällä 2-fenyyli-indolyyli-3-glyoksyylihappoetyyliesteristä ja etyleenidiamiinista esimerkissä 33 selostetulla menetelmällä. Saanto: 76 % teoreettisesta, sulamispiste 300°C.

10

Reaktiossa tarvittavaa 2-fenyyli-indolyyli-3-glyoksyylihappoetyyliesteriä saadaan 2-fenyyli-indolista, oksalyylidikloridista ja etanolista esimerkissä 37 selostetulla tavalla 72 %:n teoreettisin saannoin; sulamispiste 174 - 176°C.

15

Esimerkki 401-metyyli-3-(1-metyyli-indolyyli-3)-4-formyyli-piperatsin-2-oni

14 g (0,058 moolia) 1-metyyli-3-(1-metyyli-indolyyli-3)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia liuotetaan 200 ml:aan metanolia, lisätään 6,6 g (0,17 moolia) natriumboorihydridiä ja sekoitetaan 20 tuntia 60°C:ssa. Metanolin haihduttamisen jälkeen jäljelle jäänyttä jäännöstä lämmitetään 200 ml:n kanssa muurahaishappometyyliesteriä autoklaavissa 10 tuntia 100 - 110°C:ssa, ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Kuiviin haihduttamisen jälkeen jäljelle jäänyt jäännös kiteytetään uudelleen glykolimonometyylieetterin ja etanolin seoksesta. Saanto: 11 g $\approx$ 70 % teoreettisesta (molekyylipaino 271), sulamispiste 163 - 165°C.

20

25

30

Lähtöaineena tarvittavaa 1-metyyli-3-(1-metyyli-indolyyli-3)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia valmistetaan seuraavasti:

45,5 g (0,2 moolia) 3-(1-metyyli-indolyyli-3)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia, valmistettu esimerkin 33 mukaisesti, liuotetaan 400 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään 5,3 g (0,22 moolia) natriumhydridiä, sekoitetaan 4 tuntia

35

60°C:ssa, lisätään tiputtamalla 27,8 g (0,22 moolia) dimetyylisulfaattia ja sekoitetaan 20 tuntia 60°C:ssa. Vedellä laimentamisen jälkeen saostuva yhdiste kiteytetään uudelleen metanolista. Saanto: 22 g $\approx$ 46 % teoreettisesta (molekyyllipaino 241), sulamispiste 165 - 168°C.

Esimerkki 41

3-(1-metyyli-5-metoksi-indolyyli-3)-piperatsin-2-oni

Yhdistettä valmistetaan hydraamalla 3-(1-metyyli)-5-metoksi-indolyyli-3)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia esimerkissä 1 selostetulla tavalla. Saanto: 78 % teoreettisesta, sulamispiste 155 - 157°C.

Tässä valmistuksessa tarvittavaa lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

13,1 g (0,05 moolia) 1-metyyli-5-metoksi-indolyyli-3-glyoksyylihappoetyyliesteriä annetaan reagoida esimerkissä 33 selostetulla tavalla 15 g:n (0,25 moolia) kanssa 1,2-diaminometaania. Saanto: 8 g $\approx$ 62 % teoreettisesta (molekyyllipaino 257), sulamispiste 225 - 227°C.

Tarvittavaa 1-metyyli-5-metoksi-indolyyli-3-glyoksyylihappoetyyliesteriä valmistetaan seuraavasti:

29 g:aan (0,18 moolia) 1-metyyli-5-metoksi-indolia, joka on 300 ml:ssa eetteriä, lisätään 34,2 g (0,23 moolia) oksalyylikloridia ja sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Suodattamisen jälkeen jäännöstä sekoitetaan 3 tuntia 300 ml:ssa etanolia 60°C:ssa, Sen jälkeen seos suodatetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolista. Saanto: 32 g = 68 % teoreettisesta (molekyyllipaino 261), sulamispiste 121 - 123°C.

Esimerkki 42

3-(4-metoksifenyyli)piperatsin-2-oni

20,4 g (0,1 moolia) 3-(4-metoksifenyyli)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia hydrataan esimerkissä 1 selostetulla tavalla. Saanto: 17,3 g = 84 % teoreettisesta (molekyyllipaino 206), sulamispiste 140 - 142°C.

Esimerkki 433-(4-(2-metoksietoksi)fenyyli)piperatsin-2-oni

Astiaan pannaan ensin 55,2 g (0,424 moolia) alumi-
niumkloridia liuotettuna 150 ml:aan nitrobentseeniä, ja
5 jäähdyttäen lisätään tiputtamalla 36,8 g (0,27 moolia) ok-
saalihappoetyyliesterikloridia ja sen jälkeen 63 g (0,414
moolia) 4-(2-metoksietoksi)bentseeniä. Sen jälkeen seosta
sekoitetaan 10 tuntia, kaadetaan jääveteen ja ravistellaan
eetterin kanssa. Erottumisen jälkeen eetterikerros pestään
10 ensin natriumvetykarbonaattiliuoksella, sen jälkeen vedel-
lä ja kuivataan. Vakuumissa suoritettua kuiviin haihdutta-
misen jälkeen tislataan. Kp. 150°C/0,1 mbar. Saanto: 29 g
= 28 % teoreettisesta, 4-(2-metoksietoksi)fenyyliglyoksy-
lihappoetyyliesteriä (molekyylipaino 252).

15 27,7 g (0,11 moolia) näin valmistettua 4-(2-metok-
sietoksi)fenyyliglyoksylihappoetyyliesteriä annetaan rea-
goida esimerkissä 33 selostetulla tavalla 1,2-diaminoetaa-
nin kanssa. Saadaan 17 g = 62 % teoreettisesta, 3-(4-(2-
metoksietoksi)fenyyli)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia (mo-
20 lekyylipaino 248), sulamispiste 130 - 132°C.

Näin saatu tuote hydrataan sen jälkeen esimerkissä
1 selostetulla tavalla. Saanto: 13,9 g = 82 % teoreetti-
sesta, 3-(4-(2-metoksietoksi)fenyyli)piperatsin-2-onia,
sulamispiste 96 - 97°C.

25 Esimerkki 443-(4-dietyyliaminoetoksifenyyli)piperatsin-2-oni

54 g (0,28 moolia) 4-hydroksifenyyliglyoksylihap-
poetyyliesteriä liuotetaan 500 ml:aan dimetyyliformamidia,
lisätään 46 g (0,336 moolia) kaliumkarbonaattia ja 45 g
30 (0,336 moolia) dietyyliaminometyylikloridia ja sekoite-
taan 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan
sitten 3 l:aan vettä, ravistellaan etikkaesterin kanssa,
etikkaesterifaasi erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan kui-
viin vakuumissa. Jäljelle jäänyt öljymäinen aine liuote-
35 taan 1000 ml:aan etanolia ja sekoitetaan 16 tuntia huoneen
lämpötilassa 16 g:n (0,26 moolia) kanssa etyleenidiamiinia.
Sitten reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuumissa, jään-

nöstä sekoitetaan veden kanssa, ravistellaan etikkaesterin kanssa ja etikkaesterifaasi haihdutetaan kuiviin. Hiertämällä jäljelle jäänyttä jäännöstä petrolieetterin kanssa tuote kiteytyy erilleen. Saanto: 49,5 g = 61 %
5 teoreettisesta (molekyylipaino 290), sulamispiste 72 - 75°C.

45 g näin saatua 3-(4-dietyyliaminoetoksifenyyli)-5,6-dihydro-2(1H)-pyratsinonia hydrataan esimerkissä 1 selostetulla tavalla. Saanto: 35,4 g = 79 % teoreettisesta
10 ta (molekyylipaino 292), sulamispiste 82 - 83°C.

Esimerkki 45

3-(4-dimetyyliaminoetoksifenyyli)-4-formyyli-piperatsin-2-oni

29,2 g (0,1 moolia) 3-(4-dietyyliaminoetoksifenyyli)-
15 li)piperatsin-2-onia asyloidaan kiehuttamalla muurahais-
happoetyyliesterin kanssa ja jatkokäsittelmällä esimerkis-
sä 5 selostetulla tavalla. Jatkokäsittelyn jälkeen tuote
saostetaan lisäämällä naftaleeni-1,4-disulfonihappoa tämän
suolana. Saanto: 39,4 g = 85 % teoreettisesta, sulamispis-
te 150 - 153°C.
20

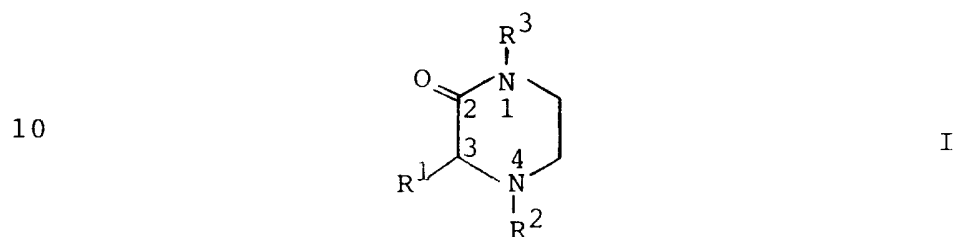
Esimerkki 46

3-(3-pyridyyli)piperatsin-2-oni

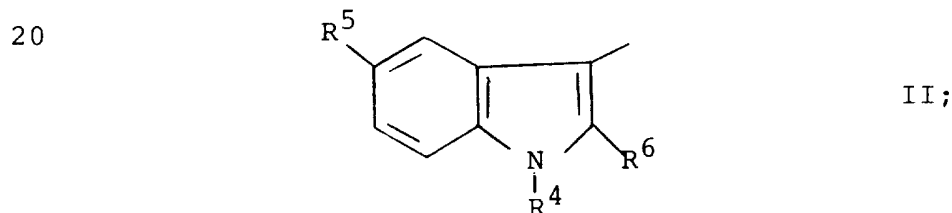
Astiaan pannaan ensin 66 g (0,11 moolia) diamino-
etaania 600 ml:ssa etanolia, ja tiputtamalla lisätään hi-
25 taasti 17,9 g (0,1 moolia) pyridyyli-3-glyoksyylihappo-
etyyliesteriä. Sen jälkeen sekoitetaan 6 - 8 tuntia huo-
neen lämpötilassa ja sitten hydrataan lisäämällä katalyy-
tiksi Raney-nikkeliä 90°C:ssa ja 80 baarin vetypaineessa
tyydyttymiseen asti. Kun katalyytti on suodatettu pois,
30 haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja jäännös kiteytetään uu-
delleen isopropanolista. Saanto: 10,9 g = 62 % teoreetti-
sesta (molekyylipaino 176), sulamispiste 150 - 152°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien nootrooppisten mahdollisesti
1- ja/tai 4-asemassa substituoitujen 3-substituoitujen
5 piperatsin-2-onien valmistamiseksi, joilla on yleinen
kaava I



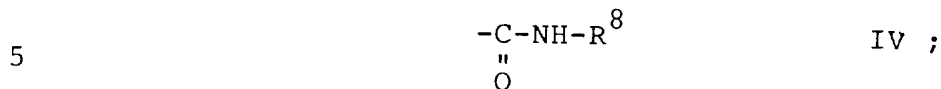
jossa R¹ merkitsee C₁₋₄-alkoksilla, fluorilla, 2-metoksi-
15 etoksilla tai dialkyyliaminoalkoksilla, jossa on kaik-
kiaan 4-8 hiiliatomia, substituotua fenyyliä; 2-tienyy-
liä; 2-furyyliä, 3-pyridyyliä tai ryhmää, jolla on kaava
II



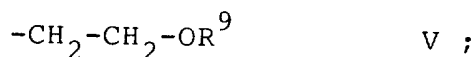
25 R² merkitsee vetyä C₁₋₄-alkyyliä, jossa mahdollisesti on
substituenttina alkoksikarbonyyli, jossa on kaikkiaan 2 -
5 hiiliatomia, aminokarbonyyli tai morfolinokarbonyyli;
fenyylialkyyliä, jonka alkyyli ryhmässä on 1-3 hiiliatomia
30 ja jonka fenyyliytimestä mahdollisesti on substituenttina
kloori tai C₁₋₂-alkoksi, tai kun alkyyli ketjussa on 3 hii-
liatomia, sen 2-asemassa on mahdollisesti substituenttina
OH; C₁₋₄-alkanoyyliä, jossa mahdollisesti on substituent-
tina kloori; nikotinoyyliä; bentsoyyliä, jossa mahdolli-
35 sesti on substituenttina C₁₋₂-alkoksi, nitro tai amino;
aminosulfonyyliä, jonka N-asemassa on 1 tai 2 C₁₋₄-alkyy-
li ryhmää; allyyliä; propargyyliä; ryhmää, jolla on kaava III



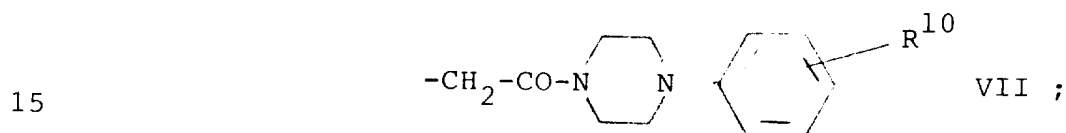
ryhmää, jolla on kaava IV



ryhmää, jolla on kaava V



R^3 merkitsee vetyä; C_{1-4} -alkyyliä; alkoksikarbonyylimetyyliä, jossa on kaikkiaan 3-6 C-atomia, aminokarbonyylimetyyliä; ryhmää, jolla on kaava VII



R^4 merkitsee vetyä; C_{1-4} -alkyyliä; fenalkyyliä, jonka alkyyli-ryhmässä on 1 tai 2 hiiliatomia ja jossa on mahdollisesti substituenttina kloori;

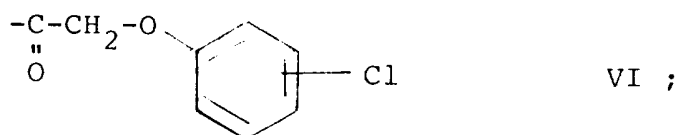
R^5 merkitsee vetyä tai C_{1-4} -alkoksia;

R^6 vetyä tai fenyyliä;

R^7 amina; morfolin-1-yyliä;

R^8 vetyä; mahdollisesti kloorilla substituoitua fenyyliä;

R^9 vetyä; fenoksiasetyyliä tai ryhmää, jolla on kaava VI

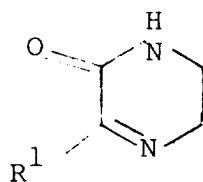


30

ja

R^{10} merkitsee vetyä tai C_{1-2} -alkoksia; sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

5,6-dihydro-2(1H)-pyratsiini, jolla on kaava VIII



VIII

5 pelkistetään vastaavasti substituoiduksi piperatsin-2-oniksi, jolla on yleinen kaava I, jossa R^2 ja R^3 kumpikin on vety, jonka jälkeen tämän mahdollisesti annetaan reagoida
10 sinänsä tunnetulla tavalla alkylointiaineen tai asylointiaineen kanssa, jolla on kaava IX



IX

jossa X on anionisesti lohkaistavissa oleva ryhmä, ja/tai saatu piperatsin-2-oni, jolla on kaava I, jossa R^3 on vety,
15 mahdollisesti saatetaan reagoimaan sinänsä tunnetulla tavalla alkylointiaineen kanssa, jolla on kaava X



X

jossa X on anionisesti lohkaistavissa oleva ryhmä, ja haluttaessa saatu substituoitu piperatsin-2-oni muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla fysiologisesti hyväksyttäväksi
20 happoadditiosuolaksi.

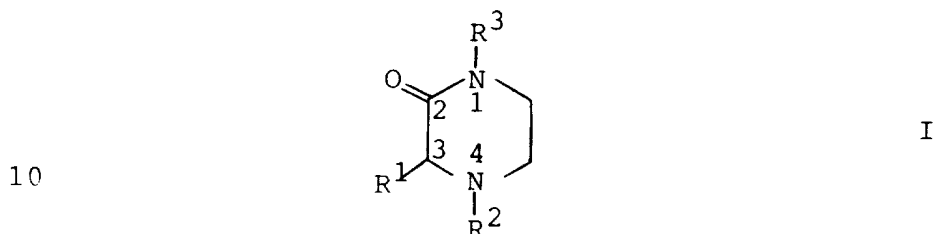
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on 2-furyyli; R^2 on vety, 2-hydroksietyyli
25 tai 2-klooribentsyyli ja R^3 on vety.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on 2-tienyyli; R^2 on vety ja R^3 on vety.

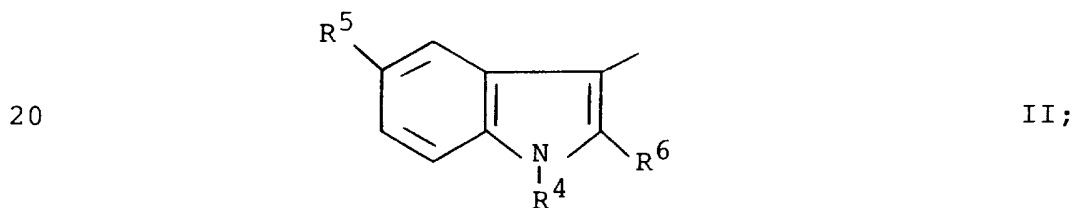
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I
30 mukaisten piperatsin-2-onien valmistamiseksi, joissa R^2 on 3-kloorifenyyliaminokarbonyyliryhmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan IX mukaista asylointiainetta muodostetaan in situ 3-kloorifenyyli-isosyanaatista.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya nootropiska
eventuellt i 1- och/eller 4-ställning substituerade 3-
5 substituerade piperazin-2-oner med den allmänna formeln I



- vari R¹ anger en med C₁₋₄-alkoxi, fluor, 2-metoxietoxi
eller dialkylaminoalkoxi innehållande totalt 4-8 kolato-
15 mer substituerad fenyl; 2-tienyl; 2-furyl; 3-pyridyl el-
ler en grupp med formeln II



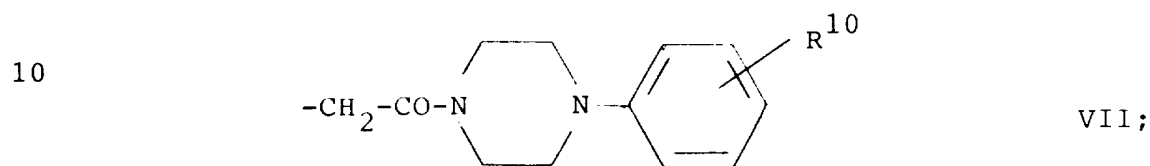
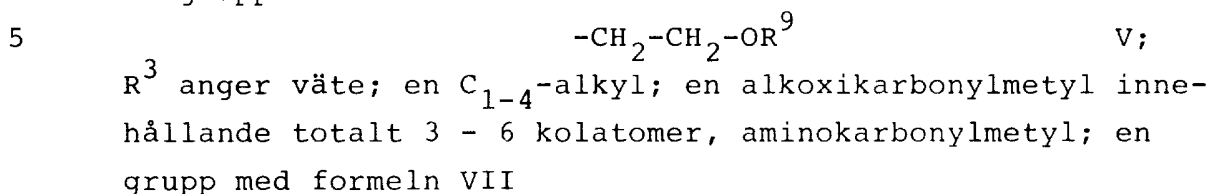
- R² anger väte, en C₁₋₄-alkyl som eventuellt är substitue-
25 rad med alkoxikarbonyl innehållande totalt 2-5 kolatomer,
aminokarbonyl eller morfolinokarbonyl; en fenylalkyl med
1-3 kolatomer i alkylidenen, vilken eventuellt i fenylkär-
nan är substituerad med klor eller C₁₋₂-alkoxi, eller,
då alkylkedjan omfattar 3 kolatomer, är denna eventuellt
30 substituerad i 2-ställningen med OH; en C₁₋₄-alkanoyl
som eventuellt är substituerad med klor; nikotinoyl;
bensoyl som eventuellt är substituerad med C₁₋₂-alkoxi,
nitro eller amino; aminosulfonyl, som i N-ställningen har
1 eller 2 C₁₋₄-alkylgrupper; allyl; propargyl; en grupp
35 med formeln III



en grupp med formeln IV



en grupp med formeln V



15 R^4 anger väte; en C_{1-4} -alkyl; en fenalkyl med 1 eller 2 kolatomer i alkylidenen och vilken eventuellt är substituerad med klor;

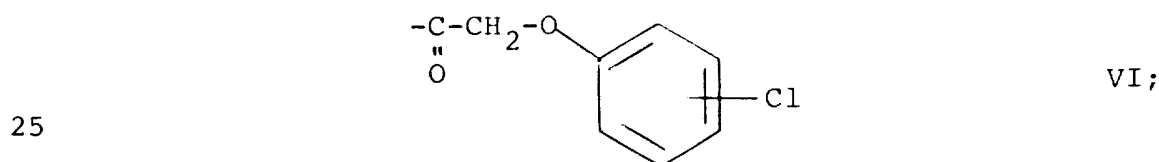
R^5 anger väte eller en C_{1-4} -alkoxi;

R^6 väte eller fenyl;

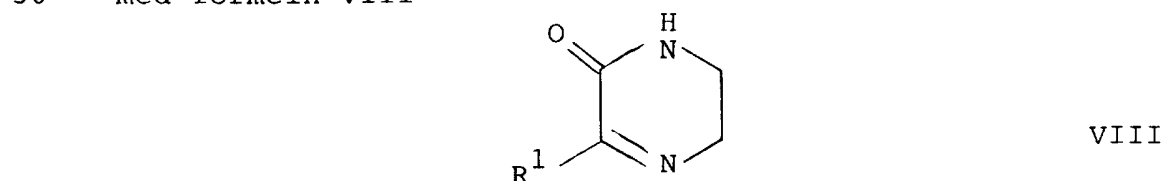
R^7 amino; morfolin-1-yl;

20 R^8 väte; en eventuellt med klor substituerad fenyl;

R^9 väte, fenoxiacetyl eller en grupp med formeln VI



och R^{10} anger väte eller en C_{1-2} -alkoxi; samt fysiologiskt godtagbara syraadditionssalter av dessa, k ä n n e - t e c k n a t därav, att en 5,6-dihydro-2(1H)-pyrazin med formeln VIII



35

reduceras till en på motsvarande sätt substituerad piperazin-2-on med den allmänna formeln I, vari R^2 och R^3 vardera är väte, varefter denna eventuellt bringas att reage-

ra på i och för sig känt sätt med ett alkyleringsmedel eller acyleringsmedel med formeln IX



5 vari X är en anjoniskt avspjälkbar grupp, och/eller den erhållna piperazin-2-onen med formeln I, vari R³ är väte, eventuellt bringas att reagera på i och för sig känt sätt med ett alkyleringsmedel med formeln X



10 vari X är en anjoniskt spjälkbar grupp, och, om så önskas, överförs den erhållna substituerade piperazin-2-onen på i och för sig känt sätt i ett fysiologiskt godtagbart syra-additiossalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att en förening med formeln I framställs, i vilken R¹ är 2-furyl; R² är väte, 2-hydroxietyl eller 2-klorbensyl och R³ är väte.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att en förening med formeln I framställs, i vilken R¹ är 2-tienyl; R² är väte och R³ är väte.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av piperazin-2-oner med formeln I, i vilka R² är en 3-klorfenylaminokarbonylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att acyleringsmedlet med formeln IX bildas in situ av 3-klorfenylisocyanat.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 935 214 (C 07 D 295/12).