(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 163921 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2684/84

(22) Indleveringsdag: 30 maj 1984

(41) Alm. tilgængelig: 01 dec 1984

(44) Fremlagt: 21 apr 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 31 maj 1983 US 499188

(51) Int.Cl.5 C 07 D 295/088
C 07 D 241/04
C 07 D 243/08

(71) Ansøger: *BOEHRINGER INGELHEIM LTD.; P.O.Box 368; 90 East Ridge; Ridgefield; Connecticut 06877, US

(72) Opfinder: Karl D. *Hargrave; US, John P. *Devlin; US, Edward L. *Barsumian; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Substituerede (piperazinyl eller homopiperazinyl)alkylthioler og -thiocarbamater og salte deraf, fremgangsmåde til deres fremstilling og immunologisk, antiallergisk eller antiinflammatorisk præparat indeholdende dem

(56) Fremdragne publikationer

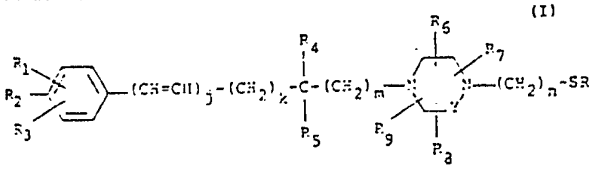
FR pat. nr. 1286198

(57) Sammendrag:

2684-84

Forbindelser med formlen

(I)



hvori R er hydrogen eller -C-NH-A;

A er alkyl med 1 - 8 carbonatomer; cycloalkyl med 3 - 7 carbonatomer; eller ikke substitueret eller mono-, di- eller trisubstitueret phenyl, hvor substituenterne hver er alkyl med 1 - 4 carbonatomer, halogen, trihalogenmethyl, alkoxy med 1 - 3 carbonatomer, carboxylacyl med 1 - 3 carbonatomer, carboxyl (alkoxy med 1 - 3 carbonatomer)carbonyl, nitro, cyano eller di(alkyl med 1 - 3 carbonatomer)-amino;

R_1, R_2 og R_3, der kan være ens eller forskellige, hver er hydrogen, halogen, alkyl med 1 - 4 carbonatomer, trihalogenmethyl, nitro, cyano, di(alkyl med 1 - 4 carbonatomer)amino, (alkoxy med 1 - 4 carbonatomer)carbonyl, alkoxy med 1 - 4 carbonatomer eller hydroxyl;

R_4 og R_5, der kan være ens eller forskellige, hver er hydrogen, alkyl med 1 - 4 carbonatomer eller phenyl;

R_6, R_7, R_8 og R_9, der kan være ens eller forskellige, hver er hydrogen eller methyl;

Y er $-CH_2-$ eller $-CH_2-CH_2-$;

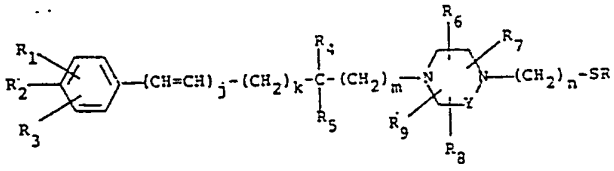
j er 0 eller 1;

k og m hver er heltal på mellem 0 og 3, idet deres sum ikke er større end 6 og skal være 0, såfremt j er 1;

n er et heltal mellem 2 og 4, med det forbehold, at n skal være 3 eller 4, såfremt R_1 er hydrogen eller 2-methyl, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 og R er hydrogen og j, k og m er 0, og Y er $-CH_2-$;

fortsættes

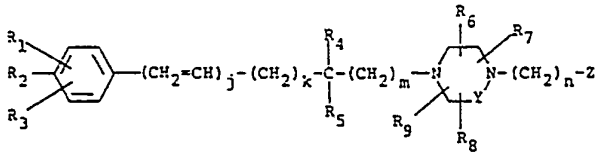
samt ikke-toksiske farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.
Forbindelserne samt deres salte er anvendelige til behandling af immunologiske, inflammatoriske og allergiske lidelser.
Forbindelserne fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formlen



med et alkylhalogenid med formlen

$$X - (CH_2)_n - Z$$

til opnåelse af et alkylhalogenid med formlen



til opnåelse af et isothiouroniumhalogenid, der underkastes hydrolyse til opnåelse af et slutprodukt med formlen I, hvori R er hydrogen, der eventuelt kan omsættes med et isocyanat med formlen

$$A - N = C = O$$

til et slutprodukt hvori R er -CO-NH-A.

Opfindelsen angår hidtil ukendte substituerede (piperazinyl eller homopiperazinyl)alkylthioler og -thiocarbamater samt ikke-toksiske syreadditionssalte deraf, en fremgangsmåde til fremstilling af disse forbindelser, samt farmaceutiske præparater, der indeholder dem som aktive ingredienser. På grund af deres kraftige hæmning af mediatorfrigørelse i adskillige cellesystemer er forbindelserne anvendelige til behandling af immunologiske, inflammatoriske og allergiske lidelser. Forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de har den i krav 1 angivne almene formel I.

Japansk patent nr. 68.13.468, angivet i C.A. 70, 11720f (1969), angiver 2-[4-(2-methylbenzyl)piperazin-1-yl]ethanthioldihydrochlorid som et syntetisk mellemprodukt ved fremstilling af sedativa og lægemidler mod mavesår.

Forbindelsen 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-methylethanthiol har et Chemical Abstract registreringsnummer (82627-25-6), men er endnu ikke fremkommet i litteraturen.

Det har vist sig at forbindelser, der er beskrevet i det ovennævnte japanske patent nr. 6813468, og som derfor er udeladt fra formlen I i krav 1, nemlig forbindelser, hvori n er 2, såfremt R er hydrogen, og R_1 er 2-methyl, kan have tilsvarende farmakologisk virkning. Hverken denne eller nogen anden farmakologisk virkning er imidlertid nævnt i det japanske patent.

Tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.551.355 angiver 2-[4-(2-aminobenzyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-ethanthiol og 2-[4-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-ethanthiol som antihistaminer og anticonvulsanter.

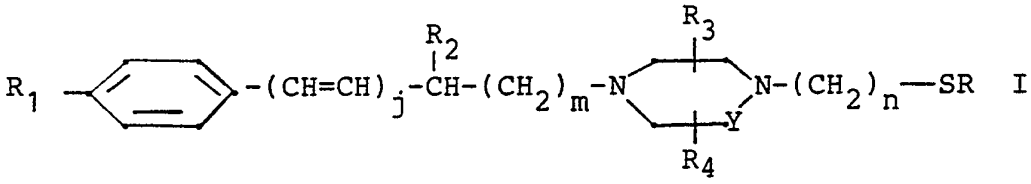
Fra FR patentskrift nr. 1.286.198 kendes en fremgangsmåde til fremstilling af bl.a. N-(phenyl)-S-[(piperazin-1-yl)alkyl]-forbindelser, der nævnes at være antiinflammatoriske.

Disse forbindelser adskiller sig imidlertid væsentligt strukturelt fra forbindelserne ifølge opfindelsen, idet de mangler phenylalkylsubstituenter i 4-stil-

lingen af piperazinylgruppen. Endvidere fremgår der intet om den antiinflammatoriske virkning af dette skrift. Den uventede, nyttige virkning kunne således på ingen måde forudsiges ud fra denne kendte teknik.

De omhandlede forbindelser, dvs. de der er omfattet af formlen I i krav 1 samt deres ikke-toksiske farmakologiske acceptable syreadditionssalte har anvendelige farmakodynamiske egenskaber. Nærmere betegnet giver de en kraftig hæmning af mediator-frigørelse i adskillige cellesystemer hos varmblodede dyr såsom rotter, marsvin og mennesker og de er derfor anvendelige til behandling af allergiske sygdomme såsom allergisk astma, rhinitis, konjunktivitis, høfeber, nældefeber, fødevareallergier og lignende.

Den omhandlede opfindelse angår nærmere hidtil ukendte substituerede (piperazinyl eller homopiperazinyl)alkylthioler eller -thiocarbamater med formlen I



hvori R er hydrogen eller $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-A$;

A er alkyl med 1-8 carbonatomer;
cycloalkyl med 3-7 carbonatomer; eller
ikke substitueret eller mono-, di- eller trisubstitueret phenyl, hvor substituenterne hver er alkyl med 1-4 carbonatomer, halogen, alkoxy med 1-3 carbonatomer, (C_{1-3}-alkyl)carbonyl eller (alkoxy med 1-3 carbonatomer)carbonyl;

R_1 er hydrogen, halogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer;

R_2 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer;

R_3 og R_4, der kan være ens eller forskellige, hver er hydrogen eller methyl;

Y er $-CH_2-$ eller $-CH_2-CH_2-$;

j er 0 eller 1;

m er et heltal på mellem 0 og 3; og 0, når j er 1,

n er et heltal mellem 2 og 4, med det forbehold, at n skal være 3 eller 4, såfremt R_1, R_2, R_3, R_4 og R er hydrogen, og j og m er 0, og Y er $-CH_2-$;

samt ikke-toksiske farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

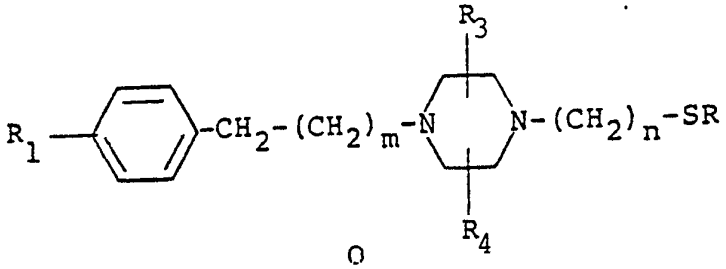
Specifikke eksempler på grupperne A, R_1, R_2, R_3, R_4 og R_5 er de følgende:

A - Methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl eller mulige isomere deraf; cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl eller cycloheptyl. De eventuelle substituenter i phenylgruppen: Methyl, ethyl, propyl, butyl eller mulige isomere deraf; fluor, chlor eller brom; methoxy, ethoxy, propoxy eller mulige isomere deraf; acetyl, propionyl eller butyryl; methoxycarbonyl eller propoxycarbonyl.

R_1 - Fluor, chlor eller brom; methyl, ethyl, propyl, butyl eller eventuelle isomere deraf;

R_2 - Methyl, ethyl, propyl eller isopropyl.

En foretrukken undergruppe deraf består af forbindelser med formlen Ia



Ia

hvori R er hydrogen eller $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-A$;

A er alkyl med 1-8 carbonatomer; cycloalkyl med 3-7 carbonatomer; eller ikke-substitueret eller mono-, di- eller tri-substitueret phenyl, hvor substituenterne hver uafhængigt er alkyl med 1-4 carbonatomer, halogen, alkoxy med 1-3 carbonatomer, (C_{1-3}-alkyl)carbonyl eller (C_{1-3}-alkoxy)carbonyl;

R_1 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer;
R_3 og R_4 hver uafhængigt er hydrogen eller methyl;
m er et heltal fra 0 til 3; og
n er et heltal fra 2 til 4, med det forbehold , at n skal være 3 eller 4, såfremt R_1, R_3, R_4 og R er hydrogen, og m er 0;

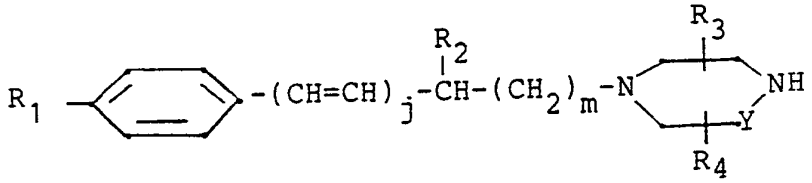
samt ikke-toksiske, farmaceutiske syreadditionssalte deraf.

En særligt foretrukken undergruppe består af forbindelser med formlen Ia, hvor

R er hydrogen eller $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-A$;

A er alkyl med 1-3 carbonatomer;
cycloalkyl med 5-6 carbonatomer; eller ikke-substitueret eller mono-, di- eller tri-substitueret phenyl, hvor substituenterne hver uafhængigt er alkyl med 1-4 carbonatomer, fluor, chlor, brom, methoxy, acetyl eller carbethoxy;
R_1 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer,
R_3 og R_4 hver uafhængigt er hydrogen eller methyl;
m er et heltal fra 0-3; og
n er et heltal fra 2-4, med det forbehold, at n skal være 3 eller 4, såfremt R_1, R_3, R_4 og R er hydrogen, og m er 0;

Forbindelserne med formlen I ifølge krav 1 fremstilles ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at en piperazin- eller -homopiperazinforbindelse med formlen II

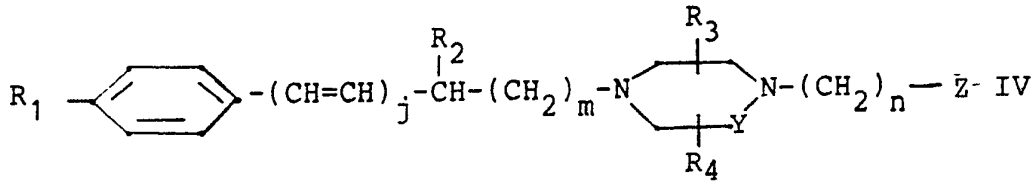


II

hvori R_1, R_2, R_3, R_4, j, m og Y har de tidligere definerede betydninger, omsættes med et alkylhalogenid med formlen III

$$X - (CH_2)_n - Z \qquad \text{III}$$

hvori X og Z er ens eller forskellige halogener, og
n har de tidligere definerede betydninger,
at det således opnåede alkylhalogenid med formlen IV



IV

hvori R_1, R_2, R_3, R_4, Y, Z, j, m og n har de tidligere definerede betydninger, omsættes med thiourinstof, og det resulterende mellemprodukt-isothiuroniumhalogenid underkastes hydrolyse til opnåelse af et slutprodukt med formlen I, hvori R er hydrogen, og at dette slutprodukt om ønsket omsættes med en isocyanat med formlen V

$$A - N = C = O \qquad V$$

hvori A har de tidligere definerede betydninger til opnåelse af et slutprodukt med formlen I, hvori R er -CO-NH-A.

Den beskrevne alkylering kan udføres i et passende opløsningsmiddel, såsom vand, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, en lavere alkanol med op til fem carbonatomer, tetrahydrofuran eller acetone i nærværelse af en stærk uorganisk eller organisk base, såsom natrium- eller kaliumhydroxid, en trialkylamin eller pyridin, og ved stuetemperatur eller hævet temperatur op til reaktionsblandingens kogepunkt. Reaktionstiden er temperaturafhængig og kan være fra en til adskillige timer.

Den efterfølgende omsætning af et piperazinyl- eller homopiperazinyl-alkylhalogenid med formlen IV med thiourinstof udføres i de samme opløsningsmidler og baser, som de, der er nævnt i forbindelse med alkyleringen. Omsætningens temperatur kan være op til reaktionsblandingens kogepunkt. Hydrolyse af det mellemliggende isothiouroniumhalogenid kan udføres ved tilsætning af vand og stærk uorganisk base, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid ved stuetemperatur eller hævet temperatur op til reaktionsblandingens

kogepunkt. Ved denne reaktion opnås frie thioler med formlen I.

Til fremstillingen af et slutprodukt, hvori R er -CO-NH-A, omsættes en af de ovennævnte thioler med et isocyanat med formlen V i nærværelse af et passende inert opløsningsmiddel såsom dioxan, tetrahydrofuran, ether, toluen eller chlorinerede carbonhydrider og eventuelt i nærværelse af en uorganisk eller organisk base, såsom natrium- eller kaliumcarbonat, en trialkylamin eller pyridin.

Temperaturen kan stige op til tilbagesvalingstemperatur, medens reaktionstiden afhænger af udgangsmaterialet og den anvendte temperatur og kan ligge fra 30 minutter til adskillige timer.

De forbindelser, der omfattes af formlen I, er basiske og danner derfor additionssalte med uorganiske eller organiske syrer. Eksempler på ikke-toksiske, farmakologisk acceptable syreadditionssalte er sådanne, der dannes med hydrogenhalogenidsyrer, især saltsyre eller hydrogenbromidsyre, salpetersyre, svovlsyre, o-phosphorsyre, citronsyre, maleinsyre, fumarsyre, propionsyre, smørsyre, eddikesyre, succinsyre, methansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre eller lignende.

Udgangsforbindelserne er kendte eller kan fremstilles efter kendte fremgangsmåder.

For eksempel er forbindelser med formlen II beskrevet i britisk patent nr. 480.358 og J. Am. Chem. Soc. 66, 263 (1944).

Forbindelser med formlen IV er f.eks. kendte fra Helv. Chim. Acta 41, 1072 (1958) og Monatshefte für Chemie 87, 701 (1956).

De følgende eksempler belyser opfindelsen og vil gøre det muligt for fagmanden at forstå den nærmere.

Eksempel 1

3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)propanthioldihydrochlorid.

a) 31,5 g 1-brom-3-chlorpropan sattes til en blanding af 35 g 1-benzylpiperazin, 150 ml dimethyl-

sulfoxid og 25 g kaliumhydroxid. Den resulterende blanding omrørtes ved stuetemperatur i tre timer, vand sattes til den resulterende opløsning, og reaktionsproduktet ekstraheredes med ether, tørredes (magnesiumsulfat), og saltet udfældedes med etherisk saltsyre til opnåelse af 35,6 g (55% af det teoretiske) 1-benzyl-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid som et hvidt, krystallinsk fast stof.

b) 15 g thiourinstof sattes til en opløsning af 35 g 1-benzyl-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid, 20 g triethylamin og 250 ml ethanolreagens, og blandingen tilbagesvaledes i otte timer. Efter tilsætning af en opløsning af 10 g natriumhydroxid i 50 ml vand tilbagesvaledes den resulterende blanding i yderligere fire timer. Ethanolen fjernedes i vakuum, og vand sattes til resten, der ekstraheredes med methylenchlorid, tørredes (natriumsulfat), og saltet udfældedes med etherisk saltsyre til opnåelse af 25,1 g (78% af det teoretiske) 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propanthioldihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 270 - 273°C (sønderdeling).

Eksempel 2

N-Phenyl-S-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propyl]-thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat.

1,6 g phenylisocyanat sattes til en opløsning af 4,0 g 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propanthioldihydrochlorid og 2,6 g triethylamin i 50 ml methylenchlorid. Blandingen tilbagesvaledes i fire timer, vaskedes med vand og tørredes (natriumsulfat). Udfældning af saltet med etherisk saltsyre gav 1,2 g (20% af det teoretiske) N-phenyl-S-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propyl]thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat som et hvidt, krystallinsk fast stof, smp. 216-219°C.

Eksempel 3

3-[4-(4-Chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid.

a) Ved anvendelse af den procedure, der er beskrevet i eksempel 1(a), gav 20,0 g 1-(4-chlorbenzyl)piperazin, 100 ml dimethylsulfoxid, 15,0 g kaliumhydroxid og 15,0 g 1-brom-3-chlorpropan 25,1 g (74% af det teoretiske) 1-(4-chlorbenzyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid som et hvidt, krystallinsk fast stof.

b) Ved anvendelse af den procedure, der er beskrevet i eksempel 1 (b), omsattes 6,0 g thiourinstof med 25,2 g 1-(4-chlorbenzyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid og 8,7 g triethylamin i 200 ml ethanolreagens. Hydrolysen udførtes med 5,0 g natriumhydroxid i 50 ml vand. Oparbejdning, som beskrevet ovenfor, gav 16,6 g (75% af det teoretiske) 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid som et off-white krystallinsk fast stof, smp. 257 - 260°C.

Eksempel 4

N-Methyl-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den procedure, der er beskrevet i eksempel 2, fulgtes under anvendelse af 0,4 g methylisocyanat, 2,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 0,7 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid til opnåelse af 75 g (32% af det teoretiske) N-methyl-{S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 240 - 243°C.

Eksempel 5

N-Isopropyl-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 0,5 g isopropylisocyanat, 2,0 g 3-

[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 0,7 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 0,7 g (28% af det teoretiske) N-isopropyl-S-{ 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}-thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 247 - 250°C.

Eksempel 6

N-Cyclohexyl-S-{ 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

En blanding af 1,0 g cyclohexylisocyanat, 2,1 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthiol og 10 ml methylenchlorid omrørtes ved stuetemperatur natten over og koncentreredes derefter i vakuum. Resten udkrystalliserede ved henstand. Produktet omkrystalliseredes i vandig ethanol, opløstes i ether og ethanolopløsningen tørredes (magnesiumsulfat). Derefter udfældedes saltet med etherisk saltsyre og omkrystalliseredes to gange i vandig ethanol til opnåelse af 1,2 g (30% af det teoretiske) N-cyclohexyl-S-{ 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl }thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. >165°C (sønderdeling).

Eksempel 7

N-Phenyl-S-{ 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}-thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 4,3 g phenylisocyanat, 12,7 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 7,3 g triethylamin og 100 ml methylenchlorid til opnåelse af 9,1 g (53% af det teoretiske) N-phenyl-S-{ 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. >230°C (sønderdeling).

Eksempel 8

N-(4-n-Butylphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,0 g 4-n-butylphenylisocyanat, 2,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 0,7 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 0,85 g (28% af det teoretiske) N-(4-n-butylphenyl)-S- 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 243-246°C.

Eksempel 9

N-(4-Fluorphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 0,8 g 4-fluorphenylisocyanat, 2,2 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 0,6 g triethylamin og 25 ml methylenchlorid, til opnåelse af 1,41 g (47% af det teoretiske) N-(4-fluorphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 250-252°C.

Eksempel 10

N-(4-Chlorphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl}-propylthiocarbamatdihydrochloridmonohydrat.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,5 g 4-chlorphenylisocyanat, 3,5 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 1,2 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 1,1 g (21% af det teoretiske) N-(4-chlorphenyl)-S- 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat som et off-white krystallinsk fast stof, smp. 243-245°C.

Eksempel 11

N-(3,4-Dichlorphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,6 g 3,4-dichlorphenylisocyanat, 3,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 0,9 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 1,2 g (26% af det teoretiske) N-(3,4-dichlorphenyl)-S- 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propylthiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 227-230°C.

Eksempel 12

N-(2-Methoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochloridsequihydrat.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,3 g 2-methoxyphenylisocyanat, 3,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 0,9 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 0,9 g (20% af det teoretiske) N-(2-methoxyphenyl)-S-{3-[4-(chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochloridsesquihydrat som et off-white krystallinsk fast stof, smp. 238-240°C.

Eksempel 13

N-(3-Methoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,3 g 3-methoxyphenylisocyanat, 3,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 0,9 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 1,35 g (32% af det teoretiske) N-(3-methoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et off-white krystallinsk fast stof, smp. 238-240°C.

Eksempel 14

N-(4-Methoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 0,9 g 4-methoxyphenylisocyanat, 2,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 0,7 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 0,72 g (25% af det teoretiske) N-(4-methoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}-thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat som et off-white krystallinsk fast stof, smp. 235-237°C.

Eksempel 15

N-(4-Acetylphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,0 g 4-acetylphenylisocyanat, 2,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 0,7 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 0,83 g (29% af det teoretiske) N-(4-acetylphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 235-237°C.

Eksempel 16

N-(4-(Ethoxycarbonylphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,1 g 4-ethoxycarbonylphenylisocyanat, 2,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl)]propanthioldihydrochlorid, 0,7 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid til opnåelse af 0,85 g (28% af det teoretiske) N-(4-ethoxycarbonylphenyl)-S- 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 231-233°C.

Eksempel 17

3-[4-(4-Methylbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid.

a) En blanding af 14,0 g 1-(4-methylbenzyl)piperazin, 8 g kaliumhydroxid og 125 ml dimethylsulfoxid omrørtes i 45 minutter. 11,8 g 1-brom-3-chlorpropan tilsattes derefter, og blandingen omrørtes i yderligere en time. Vand tilsattes, og produktet ekstraheredes med ether, og ekstrakten tørredes, (natriumsulfat) og behandledes med etherisk saltsyre til opnåelse af 23,3 g (94% af det teoretiske) 1-(4-methylbenzyl)-4-(3-chlorpropyl)-piperazindihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof.

b) Den procedure, der er beskrevet i eksempel 1(b) fulgtes under anvendelse af 7,7 g thiourinstof, 23,0 g 1-(4-methylbenzyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid, 6,5 g triethylamin og 250 ml ethanolreagens. Hydrolysen udførtes med 6,0 g natriumhydroxid i 40 ml vand. Oparbejdning som beskrevet ovenfor gav 16,4 g (72% af det teoretiske) 3-[4-(4-methylbenzyl)-piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 273-277°C (sønderdeling).

-sulfiter og alkalimetaldithioniter. I øvrigt kan reduktionen også ske ved katalytisk hydrering med hydrogen i nærværelse af en katalysator såsom Raney-nikkel.

Som fortyndingsmidler kommer ved fremgangsmåden d) alle gængse til sådanne reduktioner egnede organiske opløsningsmidler i betragtning. Reaktionstemperaturerne kan varieres inden for et større område. De svarer til de temperaturer, som anvendes ved analoge reaktioner.

Gennemførelsen af reduktionen ifølge fremgangsmåden d) og oparbejdningen af den dannede reaktionsblanding sker ved gængse metoder.

De ved fremgangsmåde (a, variant α) ifølge opfindelsen som reaktionskomponenter nødvendige syrehalogenider er entydigt definerede ved formlen III a. I denne formel har R^3, R^4 og R^5 fortrinsvis sådanne betydninger, som allerede i sammenhæng med beskrivelsen af stofferne med formlen I ifølge opfindelsen er blevet nævnt som foretrukne for disse grupper. Y er fortrinsvis fluor, chlor og brom.

Som eksempler på syrehalogenider med formlen III a kan nævnes chloriderne af de følgende syrer:

Trichloreddikesyre
trifluoreddikesyre
α,α-dichlorpropionsyre
isosmørsyre
α-chlor-isosmørsyre
α-brom-isosmørsyre
α-methoxy-isosmørsyre
α-phenoxy-isosmørsyre
α-(4-chlor-phenoxy)-isosmørsyre
α-(2-methyl-4-chlor-phenoxy)-isosmørsyre
α-methylmercapto-isosmørsyre
α-methylsulfonyl-isosmørsyre
α-methyl-smørsyre
pivalinsyre
β-fluor-pivalinsyre
β-chlor-pivalinsyre

β,β'-difluor-pivalinsyre
β,β'-dichlor-pivalinsyre
β,β,β"-trifluor-pivalinsyre
β,β,β"-trichlor-pivalinsyre
α,α-dimethyl-valerianesyre
α-methyl-α-ethyl-smørsyre
α,α,-dimethyl-phenyleddikesyre
α,α,-dimethyl-(4-chlor-phenyl)-eddikesyre
α,α,-dimethyl-(3,4-dichlor-phenyl)-eddikesyre
α,α,-dimethyl-(3-trifluormethyl-phenyl)-eddikesyre
α-benzyl-isosmørsyre
α-(4-chlor-benzyl)-isosmørsyre
α-(4-methoxy-benzyl)-isosmørsyre
cyclopropan-carboxylsyre
1-methyl-cyclopropan-carboxylsyre
2,2-dichlor-1-methyl-cyclopropan-carboxylsyre
cyclopentan-carboxylsyre
1-methyl-cyclopentan-carboxylsyre
cyclohexan-carboxylsyre
1-methyl-cyclohexan-carboxylsyre
1-methyl-4-isopropyl-cyclohexan-carboxylsyre

Syrehalogeniderne med formlen III a er kendte eller eller lader sig fremstille ved i princippet kendte metoder på simpel måde.

Som syrebindende midler kommer ved omsætningen ifølge fremgangsmåden (a, variant α) ifølge opfindelsen alle gængse syreacceptorer i betragtning. Fortrinsvis anvendelige er tertiære aminer såsom triethylamin, pyridin og N,N-dimethyl--anilin, endvidere jordalkalimetaloxider, såsom magnesium- og calciumoxid, desuden alkalimetal- og jordalkalimetal--carbonater, såsom natriumcarbonat, kaliumcarbonat og calciumcarbonat. Det er også muligt at anvende de hvergang foreliggende anilinderivater med formlen II på samme tid som syrebindende midler. Dertil må man i så tilfælde anvende den pågældende anilin-forbindelse mindst i en sådan mængde, at det frigjorte hydrogenhalogenid kan blive bundet.

Som fortyndingsmidler kan man ved fremgangsmåden (a, variant α) ifølge opfindelsen anvende alle opløsningsmidler, der er indiffente overfor syrehalogenider. Fortrinsvis anvendelige er carbonhydrider såsom benzin, benzen, toluen, xylen og tetralin, desuden halogencarbonhydrider, såsom methylenchlorid, chloroform, carbontetrachlorid, chlorbenzen og o-dichlorbenzen, desuden ketoner såsom acetone og methyl-isopropylketon, endvidere ethere såsom diethylether, tetrahydrofuran og dioxan, yderligere carboxylsyreestere såsom ethylacetat, og også stærkt polære opløsningsmidler såsom dimethylsulfoxid og sulfolan. Når syrehalogenidets hydrolysestabilitet tillader det, kan man også gennemføre omsætningen i nærværelse af vand.

Reaktionstemperaturerne kan ved gennemførelsen af fremgangsmåden (a, variant α) ifølge opfindelsen varieres indenfor et større område. Arbejder man uden opløsningsmidler og syrebindende midler, går man almindeligvis således frem, at man først lader komponenterne reagere ved temperaturer mellem -20°C og +20°, og derefter varmer man op til temperaturer mellem 70 og 200°C. Arbejder man i nærværelse af et fortyndingsmiddel og et syrebindende middel, ligger reaktionstemperaturerne således almindeligvis mellem -20°C og +100°C, fortrinsvis mellem 0°C og 50°C.

Fremgangsmåden (a, variant α) ifølge opfindelsen gennemføres almindeligvis under normalt tryk.

Ved gennemførelsen af fremgangsmåden (a, variant α) ifølge opfindelsen anvendes udgangsstofferne med formlerne II og III a almindeligvis i tilnærmet ækvivalente mængder. Det er dog også muligt at anvende den ene eller den anden komponent i et større overskud. Oparbejdningen sker derefter ved gængse metoder. Almindeligvis går man således frem, at man fjernerudfældede salte og inddamper den tilbageblevne reaktionsblanding ved fjernelse af fortyndingsmidlet. Arbejder man i nærværelse af vand eller med vand blandbare opløsningsmidler, kan man også gå såle-

der anvendelse af 1,4 g phenylisocyanat, 4,0 g 3-(4-phenethylpiperazin-1-yl)propanthioldihydrochlorid, 2,4 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 1,9 g (35% af det teoretiske) N-phenyl-S-[3-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-propyl]thiocarbamatdihydrochlorid-monohydrat som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 272 - 275°C.

Eksempel 25

3-[4-(4-Chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propanthiol-dihydrochlorid.

a) Den i eksempel 17(a) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 6,5 g 1-(4-chlorphenethyl)-piperazin, 6,0 g kaliumhydroxid, 125 ml dimethyl-sulfoxid og 4,6 g 1-brom-3-chlorpropan. Oparbejdningen, som beskrevet ovenfor, gav 6,4 g (59% af det teoretiske) 1-(4-chlorphenethyl)-4-(3-chlor-propyl)piperazindihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof.

b) Den i eksempel 1(b) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,3 g thiourinstof, 6,4 g 1-(4-chlorphenethyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazin-dihydrochlorid, 1,6 g triethylamin og 150 ml ethanolreagens. Hydrolysen blev udført med 3,5 g natriumhydroxid og 40 ml vand. Oparbejdningen, som beskrevet ovenfor, gav 5,6 g (89& af det teoretiske) af 3-[4-(4-chlorphenethyl)-piperazin-1-yl]propanethioldihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 279-281°C.

Eksempel 26

N-Phenyl-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,6 g phenylisocyanat, 5,0 g 3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 1,3 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 3,0 g (44% af det teoretiske) N-phenyl-

-S- 3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propyl thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 237-239°C.

Eksempel 27

N-(4-n-Butylphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,4 g 4-n-butylphenylisocyanat, 3,0 g 3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 0,8 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid til opnåelse af 1,1 g (25% af det teoretiske) N-(4-n-butylphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 252-254°C.

Eksempel 28

N-(4-Methoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)-piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,7 g 4-methoxyphenylisocyanat, 4,0 g 3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 1,1 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid til opnåelse af 1,4 g (25% af det teoretiske) N-(4-methoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propyl}-thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 236-238°C.

Eksempel 29

N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)-piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 2,5 g 3,4,5-trimethoxyphenylisocyanat, 4,4 g 3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 1,2 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid til opnåelse af 1,6 g (23% af det teoretiske) N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-S- 3-[4-(4-chlorphenethyl)-piperazin-1-yl]propylthiocarbamatdihydrochlorid som et

hvidt, krystallinsk fast stof, smp. 239-241°C.

Eksempel 30

3-[4-(3-Phenylpropyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid.

a) Den i eksempel 17(a) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 36,0 g (3-phenylpropyl)piperazin, 25,0 g kaliumhydroxid, 125 ml dimethylsulfoxid og 28,0 g 1-brom-3-chlorpropan til opnåelse af 46,0 g (73% af det teoretiske) 1-(3-phenylpropyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid.

b) Den i eksempel 1(b) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 19,0 g thiourinstof, 44,0 g 1-(3-phenylpropyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid, 25 g triethylamin og 250 ml ethanolreagens. Hydrolysen blev udført med 10,0 g natriumhydroxid i 50 ml vand. Oparbejdningen, som beskrevet ovenfor, gav 35,8 g (82% af det teoretiske) 3-[4-(3-phenylpropyl)-piperazin-1-yl]-propanthioldihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 237-239°C.

Eksempel 31

N-Phenyl-S-{3-[4-(3-phenylpropyl)piperazin-1-yl]propyl}-thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,2 g phenylisocyanat, 4,0 g 3-[4-(3-phenylpropyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 2,2 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid, til opnåelse af 2,1 g (41% af det teoretiske) N-phenyl-S-{3-[4-(3-phenylpropyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochloridmonohydrat som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 240-243°C.

Eksempel 32

3-{4-[3-(4-Chlorphenyl)propyl}piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid.

a) Den i eksempel 17(a) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 27,0 g 3-(4-chlorphenyl)propylpiperazin, 22,0 g kaliumhydroxid, 250 ml dimethylsulfoxid og 17,7 g 1-brom-3-chlorpropan til opnåelse af 22,9 g (54% af det teoretiske) 1-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid.

b) Den i eksempel 1(b) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 7,6 g thiourinstof, 22,9 g 1-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-4-(3-chlorphenyl)-piperazindihydrochlorid, 5,8 g triethylamin og 250 ml ethanolreagens. Hydrolysen blev udført med 10,0 g natriumhydroxid i 50 ml vand. Oparbejdning, som beskrevet ovenfor, gav 14,1 g (65% af det teoretiske) 3- 4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]piperazin-1-yl propanthioldihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 238-242°C.

Eksempel 33

N-(4-n-Butylphenyl)-S-{3-[4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 2,5 g 4-n-butylphenylisocyanat, 5,0 g 3- 4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]piperazin-1-yl propanthioldihydrochlorid, 1,4 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid til opnåelse af 2,7 g (34% af det teoretiske) N-(4-n-butylphenyl-S-{3-[4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 270-272°C.

Eksempel 34

3-[4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid.

a) Den i eksempel 1(a) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 32,8 g 1-(4-fluorbenzyl)piperazin, 30,0 g kaliumhydroxid, 100 ml dimethylsulfoxid og 27,0 g 1-brom-3-chlorpropan. Oparbejdning, som beskrevet ovenfor, gav 35,2 g (61%

af det teoretiske 1-(4-fluorbenzyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof.

b) Den i eksempel 1(b) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 15,2 g thiourinstof, 35,2 g 1-(4-fluorbenzyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid, 20,0 g triethylamin og 200 ml ethanolreagens. Hydrolysen blev udført med 10,0 g natriumhydroxid og 50 ml vand. Oparbejdning, som beskrevet ovenfor, gav 15,5 g (58% af det teoretiske) 3-[4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-propanthiol. Saltet blev udfældet med etherhydrochloridsyre til opnåelse af 3-{4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl}propanthioldihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 284-287°C.

Eksempel 35

N-Phenyl-S-{3-[4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}-thiocarbamatdihydrochlorid.

1,2 g phenylisocyanat sattes til en opløsning af 2,5 g 3-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]propanthiol i 75 ml methylenchlorid, og blandingen tilbagesvaledes i fire timer. Efter yderligere tilsætning af 100 ml methylenchlorid vaskedes opløsningen i vand, tørredes (natriumsulfat) og koncentreredes. Saltet udfældedes med etherisk saltsyre og omkrystalliseredes i vandig ethanol til opnåelse af 1,35 g (33% af det teoretiske) N-phenyl-S-{3-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]propyl}-thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 250-252 C.

Eksempel 36

2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethanthioldihydrochlorid.

a) En blanding af 15,0 g 1-(4-chlorbenzyl)piperazin, 14,4 g 1-brom-1-chlorethan og 150 ml tetrahydrofuran tilbagesvaledes i otte timer. Opløs-

ningsmidlet fjernedes i vakuum og 2N natriumhydroxid sattes til resten. Produktet ekstraheredes med methylenchlorid og ekstrakten tørredes (natriumsulfat) og koncentreredes. Saltet udfældedes med etherisk saltsyre til opnåelse af 13,8 g (56% af det teoretiske) 1-(4-chlorbenzyl)-4-(2-chlorethyl)-piperazindihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof.

b) Den i eksempel 1(b) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 6,1 g thiourinstof, 13,8 g 1-(4-chlorbenzyl)-4-(2-chlorethyl)piperazindihydrochlorid, 4,1 g triethylamin og 150 ml ethanolreagens. Hydrolysen blev udført med 7,0 g natriumhydroxid i 50 ml vand. Oparbejdning, som beskrevet ovenfor, gav 6,7 g (62% af det teoretiske) 2-[4-(4-(4-chlorobenzyl)piperazin-1-yl]-ethanthioldihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 244-247°C.

Eksempel 37

N-Phenyl-S-{2-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-ethyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 35 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,3 g phenylisocyanat, 3,0 g 2-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethanethiol og 100 ml methylenchlorid til opnåelse af 2,2 g (43% af det teoretiske) N-phenyl-S-{2-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 232-236°C (sønderdeling)

Eksempel 38

N-Cyclohexyl-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 35 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,7 g cyclohexylisocyanat, 4,0 g 3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propanethiol og 100 ml methylenchlorid til opnåelse af 3,8 g (58% af det teoretiske) N-cyclohexyl-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)-

piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 262-267°C.

Eksempel 39

N-(4-Methoxyphenyl)-S-{3-[4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid-hemihydrat.

Den i eksempel 35 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 2,0 g 4-methoxyphenylisocyanat, 4,0 g 3-{4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]piperazin-1-yl}propan-thiol og 100 ml methylchlorid til opnåelse af 3,4 g (48% af det teoretiske) N-4-methoxyphenyl-S-{3-[4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamat-dihydrochloridhemihydrat som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 240-244°C.

Eksempel 40

N-(n-Hexyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 35 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,4 g n-hexylisocyanat, 3,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanethiol og 100 ml methylenchlorid, til opnåelse af 2,7 g (51% af det teoretiske) N-(n-hexyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 249-252°C (sønderdeling).

Eksempel 41

3-{4-[4-(4-Chlorphenyl)butyl]piperazin-1-yl}propan-thioldihydrochlorid.

a) Den i eksempel 1(a) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 10,0 g 4-(4-chlorphenyl)-47,2 g 1-brom-3-chlorpropan, 150 ml dimethyl sulfoxid og 11,2 g kaliumhydroxid til opnåelse af 10,0 g (82% af det teoretiske) 1-[4-(4-chlorphenyl)butyl]-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 266-268°C.

b) Den i eksempel 1(b) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,0 g thiourinstof, 4,0 g 1-[4-(4-chlorphenyl)butyl]-4-(3-chlorpropyl)-piperazindihydrochlorid og 50 ml ethanolreagens. Hydrolysen blev udført med 4,0 g natriumhydroxid i 50 ml vand. Oparbejdning af den frie base, som beskrevet ovenfor, efterfulgt af rensning på en silicagelsøjle (methylenchlorid:methanol, 97:3), udfældning som hydrochloridsalt og omkrystallisation i ethanolreagens gav 0,6 g (16% af det teoretiske) 3-{4-[4-(4-chlorphenyl)butyl]piperazin-1-yl}propanthioldihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 254-259°C.

Eksempel 42

N-(n-Hexyl)-S-{3-[4-[4-(4-chlorphenyl)butyl]piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,0 g n-hexylisocyanat, 2,6 g 3-{4-[4-(4-chlorphenyl)butylpiperazin-1-yl}propanthiol og 25 ml methylenchlorid til opnåelse af 1,4 g (32% af det teoretiske) N-(n-hexyl)-S-{3-[4-[4-(4-chlorphenyl)-butyl]piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 235-245°C (sønderdeling)

Eksempel 43

3-(4-Cinnamylpiperazin-1-yl)propanthioldihydrochlorid.

a) 6,0 g cinnamylbromid sattes til en blanding af 7,4 g 1-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid-hemihydrat, 6,1 g triethylamin og 100 ml ethanolreagens. Blandingen tilbagesvales i 4 timer og omrørtes derefter natten over. Efter fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum sattes vand til resten. Produktet ekstraheredes derefter med ether og ekstrakten tørredes (magnesiumsulfat) og koncentreredes. Den resulterende olie chromatograferedes på silicagel (methylenchlorid/

methanol:9/1) og udfældedes med etherisk saltsyre til opnåelse af 7,4 g (70% af det teoretiske) 1-cinnamyl-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid.

b) Den i eksempel 1(b) beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 3,1 g thiourinstof, 7,4 g 1-cinnamyl-4-(3-chlorpropyl)piperazindihydrochlorid, 4,1 g triethylamin og 100 ml ethanol-reagens. Hydrolysen blev udført med 3,0 g natriumhydroxid i 30 ml vand. Oparbejdning, som beskrevet ovenfor, gav 3,6 g (52% af det teoretiske) 3-(4-cinnamylpiperazin-1-yl)propanethioldihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 249-252°C.

Eksempel 44

N-(n-Hexyl)-S-[3-(4-cinnamylpiperazin-1-yl)propyl]-thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 0,4 g n-hexylisocyanat, 1,0 g 3-(4-cinnamylpiperazin-1-yl)propanthioldihydrochlorid, 0,6 g triethylamin og 50 ml methylenchlorid til opnåelse af 0,44 g (31% af det teoretiske) N-(n-hexyl)-S-[3-(4-cinnamylpiperazin-1-yl)propyl]thiocarbamat-dihydrochlorid som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 251-253°C.

Eksempel 45

3-[4-(4-Chlorbenzyl)homopiperazin-1-yl]propanthiol.

a) 15,7 g 1-brom-3-chlorpropan sattes til en afkølet opløsning af 15,0 g 1-(4-chlorbenzyl)homopiperazin og 12,0 g kaliumhydroxid i 50 ml dimethylsulfoxid. Blandingen omrørtes ved 5-10°C i 1 time og derefter yderligere 30 minutter ved stuetemperatur. Efter tilsætning af isvand ekstraheredes produktet med ether og ekstrakten tørredes (magnesiumsulfat) og koncentreredes i vakuum. Slutrensning udførtes på en silicagel

søjle (methylenchlorid:methanol, 9:1) og opløsningsmidlet fjernedes i vakuum til opnåelse af 8,4 g (42% af det teoretiske) 1-(4-chlorbenzyl)-44-(3-chlorpropyl)homopiperazin som en olie.

b) 4,1 g thiourinstof sattes til en blanding af 8,0 g 1-(4-chlorbenzyl)-4-(3-chlorpropyl)homopiperazin og 100 ml ethanolreagens. Blandingen tilbagesvales i 6 timer og omrørtes derefter natten over ved stuetemperatur. En opløsning af 5,0 g natriumhydroxid i 30 ml vand tilsattes og den resulterende opløsnings tilbagesvaledes i 4 timer. Ethanolet fjernedes i vakuum og vand sattes til resten. Produktet ekstraheredes med methylenchlorid og ekstrakten tørredes (natriumsulfat) og koncentreredes til opnåelse af 3,1 g (39% af det teoretiske) 3-[4-(4-chlorbenzyl)homopiperazin-1-yl]propanethiol som en gul olie.

Eksempel 46

N-(n-Hexyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)homopiperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

Den i eksempel 2 bekrevne procedure fulgtes under anvendelse af 1,3 g n-hexylisocyanat, 3,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)homopiperazin-1-yl]propanthiol og 75 ml methylenchlorid til opnåelse af 1,3 g (33% af det teoretiske) N-(n-hexyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)homopiperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid som et gulbrunt pulver, smp. 183-187°C.

Eksempel 47

N-(t-Butyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid

Den i eksempel 2 beskrevne procedure fulgtes under anvendelse af 0,8 g t-butylisocyanat, 3,0 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid, 1,6 g triethylamin og 75 ml methylenchlorid til opnåelse af 2,2 g (60% af det teoretiske)

N-(t-butyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochloridsesquihydrat som et hvidt krystallinsk fast stof, smp. 246-248°C.

De hidtil ukendte forbindelser hæmmer ved en koncentration, der er så lille som 1 µMol, frigørelsen af histamin og andre anaphylaxemediatorer fra granulatholdige celler, såsom humane basophiler og mastceller, målt efter den følgende metode:

Mediatorfrigørelse fra mastceller og basophiler har været impliceret i mange allergiske og inflammatoriske lidelser. Forbindelsers virkning til at hæmme den ikke-cytoksiske exocytose af sådanne mediatorer kan bedømmes i in vitromodeller, såsom mediatorfrigørelseshæmningen fra isolerede cellesystemer induceret ved antigen-antistof vekselvirkning.

Her er inkluderet data opnået i eksempler på sådanne modeller for at belyse de hidtil ukendte forbindelsers biologiske virkning og deres virknings brede område.

Disse oplysninger anføres i den følgende tabel 1. Cellesystemer der nævnes der er som følger:

RPMC: Peritoneal rottemastcellepræparat[1]

GPBL: Marsvineleukocyter[2]

HBL: Humane basophilberigede leukocyter[3]

En Sammenligning med virkningerne af de kliniske standarder theophylin og dinatriumcromglycat (DSCG) i disse systemer er også anført.

Forbindelse	Mediatorfrigørelseshæmning IC_{50} (µM)*		
	RPMC	GPBL	HBL
N-Cyclohexyl-S-{3-[4-(4-chlor-benzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamat-dihydrochlorid	3	10	3
3-[4-(4-Chlor-phenethyl)-piperazin-1-yl]propan-thiol dihydrochlorid	6	5	5
N-(4-Methoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlor-phenethyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamat-dihydrochlorid	6	40	3
N-(4-n-Butylphenyl)-S-{3-[4-[3-(4-chlor-phenyl)propyl]-piperazin-1-yl]propyl}-thiocarbamat-dihydrochlorid	5	10	4
Theophyllin	>1000	200	400
DSCG			>1000

* Den koncentration af forbindelsen der kræves i celle-reaktionsblandingen for at hæmme 50% af frigørelsen af de farmakologiske mediatorer fra targetcellerne.

1 Y. Morita og R.P. Siraganian, J. Immunol. 127, 1339 (1981).

2 M.A. Lett-Brown, D.O. Thueson og J.A. Grant, Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 64, 241 (1981).

3 R.P. Siraganian and W. Hook i "Manual of Clinical Immunology", 2nd Edition, N.R. Rose og H. Friedman, ed., pp. 808, Washington, D.C. (1980).

I den følgende tabel 2 vises in vitro-inhibering af histaminfrigivelse fra humane leukocyter (basophiler).

Testforbindelse (ifølge eks.nr.)	In vitro-inhibering af histaminfrigivelse fra humane leukocyter (basophiler) IC_{50} (µM)
1	140
2	310
3	4
6	5
7	2,6
8	760
9	11
10	47
13	140
14	100
15	100
17	24
22	67
25	5
26	25
27	30
28	5
29	9
33	5
36	3
37	3
38	10
39	13
40	77
45	3
46	12
47	58

Til farmaceutiske formål indgives de omhandlede forbindelser varmblodede dyr topisk, peroral, parenteralt eller ad respiratorisk vej i et immunologisk, antiallergisk eller antiinflammatorisk præparat ifølge opfindelsen, dvs. et præparat der i det væsentlige består af et inert farmaceutisk bæremiddel og en effektiv mængde af en forbindelse med formlen I. Den orale og den topiske vej foretrækkes.

Såfremt de skal indgives ad oral vej kan de omhandlede forbindelser oparbejdes i form af siruper, tabletter, kapsler, piller og lignende. Præparaterne er fortrinsvis i enhedsdosisform eller i en form i hvilken patienten kan indgive sig selv en enkelt dosis. Såfremt præparatet er i form af en tablet, pulver eller en pastil, kan der anvendes en vilkårlig farmaceutisk bærer, der er egnet til formulering af faste præparater. Eksempler på sådanne bæremidler er forskellige stivelsesarter,lactose, glucose, sucrose, cellulose, dicalciumphosphat og kridt. Præparatet kan også være i form af spiselig kapsel (af f.eks. gelatine), der indeholder forbindelsen, eller i form af en sirup, en flydende opløsning eller en suspension. Passende flydende farmaceutiske bæremidler inkluderer ethylalkohol, glycerin, saltopløsning, vand, propylenglycol, sorbitolopløsning, der kan oparbejdes med smags- eller farvemidler til dannelse af siruper.

De omhandlede forbindelser kan også indgives ad anden vej end den orale. I overensstemmelse med rutinemæssig farmaceutisk procedure kan præparatet formuleres til f.eks. rektal indgivning som et suppositorie eller til forelæggelse i en form i en vandig eller ikke-vandig opløsning, suspension eller emulsion i en farmaceutisk acceptabel væske, såsom sterilt pyrogenfrit vand eller en parenteralt acceptabel olie eller en blanding af væsker, der kan indeholde bakteriostate midler, antioxidanter, konserveringsmidler, buffere eller andre soluter

til at gøre opløsningen isotonisk med blodet, fortykkelsesmidler suspenderingsmidler eller andre farmaceutiske acceptable additiver. Sådanne former vil foreligge i enhedsdosisformer såsom ampuller eller engangsinjektionsudstyr eller i multidosisglas såsom en flaske, hvorfra den passende dosis kan udtages, eller i fast form eller et koncentrat, der kan anvendes til at fremstille et injicerbart præparat.

De omhandlede forbindelser kan også passende fremstilles til indgivning via luftvejen som en aerosol eller opløsning til en nebulisator, eller som et mikrofint pulver til indsnusning, alene eller i kombination med et inert bæremiddel såsom lactose. I et sådant tilfælde har partiklerne af aktive forbindelser passende diametere, der er mindre end 20 µm, fortrinsvis mindre end 10 µm. Hvor det er passende kan små mængder af andre antiallergika, antiasmatika og bronkodilatorer f.eks. sympathomimetiske aminer såsom isoprenalin, isoetharin, metaproterenol, salbutamol, phenylefedrin, fenoterol og efedrin, xanthinderivater såsom theophyllin og aminophyllin, og corticosteroider såsom prednisolon og adrenale stimulanter såsom ACTH indkluderes.

De omhandlede forbindelser kan også præsenteres som en salve, creme, lotion, gel, aerosol eller opløsning til topisk påføring på huden, næsen eller øjet.

Topiske opløsninger til næsen og øjet kan udover de omhandlede forbindelser indeholde passende puffere, toxisitetsjusteringsmidler, mikrobielle konserveringsmidler, antioxidanter og viskositetshæmmende midler i en vandig bærer. Eksempler på midler der anvendes til at forøge viskositeten er polyvinylalkohol cellulosederivater, polyvinylpyrrolidon, polysorbater eller glycerin. Mikrobielle konserveringsmidler der tilsættes kan inkludere benzalkoniumchlorid, thimerosal, chlorobutanol eller phenylethylalkohol. Topiske præparater til øjet kan også presenteres som salver i

et passende inert basismateriale bestående af mineralsk olie, petrolatum, polyethylenglycoler eller lanolinderivater sammen med mikrobielle konserveringsmidler.

Udover disse doseringsformer kan der også formuleres en hudmaling til påføring på huden.

I ethvert af de forannævnte præparater kan en passende dosisenhed indeholde fra 0,005 til 500 mg aktiv ingrediens. Den effektive dosis af en forbindelse ifølge opfindelsen afhænger af den særlige anvendte forbindelse, patientens tilstand, indgivningsfrekvensen og -vejen, men ligger i almindelighed indenfor området fra 0,0001 mg/kg til 10 mg/kg, inklusiv, af patientens legemsvægt.

Ved den foretrukne topiske indgivning angives en 0,001 til 0,5% fortrinsvis 0,01 til 0,1% opløsning.

Som det er almindelig praksis vil præparatet i almindelighed være medfulgt af en skreven eller trykt brugsanvisning indenfor den pågældende medicinske behandling. I dette tilfælde som et antiallergisk middel til prophylakse og behandling af f.eks. astma høfeber, rhinitis eller allergiske eksemer.

De følgende eksempler 48-52 belyser fremstillingen af præparater ifølge opfindelsen.

Til fremstilling af farmaceutiske præparater blandes forbindelserne med formlen I på sædvanlig vis med passende farmaceutiske bæremidler og aroma-, smags- og farvemidler og formes f.eks. til tabletter eller kapsler eller under tilsætning af passende adjuvanser, suspenderes eller opløses i vand eller i en olie f.eks. majsolie.

Forbindelserne med formlen I kan indgives oralt og parenteralt i væskeform eller fast form. Som injektionsmedium foretrækkes det at anvende vand, der indeholder de stabiliseringsmidler, solubiliseringsmidler og/eller puffere, der sædvanligvis anvendes til injektionsopløsninger. Additiver af denne type inkluderer f.eks. tartrat-, citrat- og acetatpuffere, ethanol, propylenglycol, polyethylenglycol, kompleksdannere,

(såsom EDTA), antioxidanter (såsom natriumhydrogensulfit, natriummetahydrogensulfit eller ascorbinsyre), polymere med stor molekylvægt (såsom flydende polyethylenoxider) til viskositetsregulering og polyethylenderivater af sorbitolanhydrider.

Om nødvendigt kan der også tilsættes konserveringsmidler såsom benzoesyre,methyl- eller propylparaben, benzalkoniumchlorid og andre kvaternære ammoniumforbindelser.

Fast bæremateriale,der kan anvendes,inkluderer f.eks. stivelse lactose, mannitol, methylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, talkum, siliciumoxid, dibasisk calciumphosphat og polymere med stor molekylvægt (såsom polyethylenglycol).

Præparater der er egnede til oral indgivning kan om ønsket indeholde smags- og/eller sødemidler. Til topisk indgivning kan de omhandlede forbindelser også anvendes i form af pulvere eller salver, hvortil de blandes med f.eks. pulveriserede, fysiologisk forenlige fortyndningsmidler eller konventionelle salvebasismaterialer.

De følgende eksempler belyser nogle få farmaceutiske dosisenhedspræparater omfattende en forbindelse ifølge opfindelsen som aktiv ingrediens og angiver de forventede bedste udførelsesformer for opfindelsens anvendelse. Delene er vægtdele med mindre andet er angivet.

Eksempel 48

Tabletter.

Tabletpræparatet oparbejdes ud fra de følgende ingredienser:

N-Phenyl-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid	0,010 dele
Stearinsyre	0,010 "
Dextrose	1,890 "
	1,910 dele

Fremstilling:

Ingredienserne blandes på sædvanlig vis og blandingen presses til 1,91 grams tabletter, der hver er et oral dosisenhedspræparat indeholdende 10 mg aktiv ingrediens.

Eksempel 49

Salve.

Salvepræparatet oparbejdes ud fra de følgende ingredienser:

3-[4-(4-Chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid		2,000	dele
Rygende saltsyre		0,011	"
Natriumpyrosulfit		0,050	"
Blanding (1:1) af cetylalkohol og stearylalkohol		20,000	"
Hvid vaseline		5,000	"
Syntetisk bergamotteolie		0,075	"
Destilleret vand	q.s. ad	100,000	"

Fremstilling:

Ingredienserne blandes ensartet på sædvanlig vis til en salve hvoraf 100 g indeholder 2,0 g aktiv ingrediens.

Eksempel 50

Indhaleringsaerosol.

Aerosolpræparatet oparbejdes ud fra de følgende ingredienser:

N-Cyclohexyl-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl]propyl}thio-carbamatdihydrochlorid		1,00	dele
Sojabønnelecithin		0,20	"
Drivgasblanding (Freon 11, 12 og 14)	q.s. ad	100,00	"

Fremstilling:

Ingredienserne oparbejdes på sædvanlig vis og præparatet fyldes på aerosolbeholdere udstyret med en udmålingsventil, der frigør 0,5 til 2,0 mg aktiv ingrediens per påvirkning af ventilen.

Eksempel 51

Hypodermisk opløsning.

Opløsningen oparbejdes ud fra de følgende ingredienser:

N-(4-Methoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid	5,0	dele
Natriumpyrosulfit	1,0	"
Natriumsalt af EDTA	0,5	"
Natriumchlorid	8,5	"
Dobbeltdestilleret vand q.s. ad	1000,0	"

Fremstilling:

De individuelle ingredienser opløses i en tilstrækkelig mængde dobbeltdestilleret vand, opløsningen fortyndes til den angivne koncentration med yderligere dobbeltdestilleret vand. Den resulterende opløsning filtreres indtil den er fri for suspenderede partikler og filtratet fyldes under aseptiske betingelser på 1 ml ampuller, der efterfølgende steriliseres og forsegles. Hver ampul indeholder 5 mg aktiv ingrediens.

Eksempel 52

Topisk opløsning (opthalmisk eller nasal).

Opløsningen oparbejdes ud fra de følgende ingredienser:

N-(4-n-Butylphenyl)-S-{3-[4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid	0,020	dele
Dinatriumhydrogenphosphat	0,758	"

Natriumdihydrogenphosphat		0,184	dele
Natriumchlorid		0,365	"
Polyvinylalkohol		3,500	"
Benzalkoniumchlorid		0,010	"
Destilleret vand	q.s. ad	100,000	"

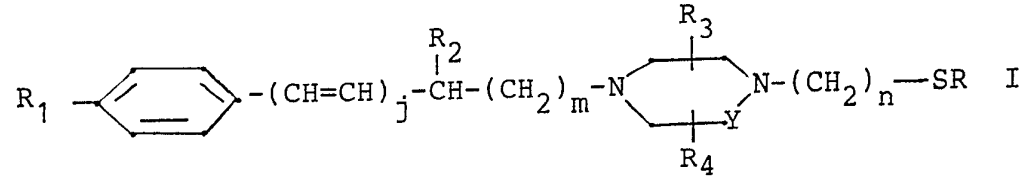
Fremstilling:

Ingredienserne opløses på sædvanlig vis til dannelse af en vandig opløsning. Opløsningen filtreres passende, idet den ophtalmiske opløsning kræver steril filtrering. Hver ml af opløsningen indeholder 0,2 mg aktiv ingrediens.

Enhver anden af de andre forbindelser der er omfattet af formlen I i krav 1 eller et ikke-toxisk syreadditionssalt deraf kan indsættes i stedet for den særlige aktive ingrediens i eksemplerne 48-52. Tilsvarende kan mængden af aktiv ingrediens i disse belysende eksempler varieres til opnåelse af det dosisenhedsområde, der er anført ovenfor, og mængderne og arten af den inerte fàrmaceutiske bæreingrediens kan varieres til i mødegåelse af særlige krav.

P A T E N T K R A V

1. (Piperazinyl eller homopiperazinyl)alkylthiol- eller -thiocarbamatforbindelser, k e n d e t e g n e t ved, at de har formlen I



I

hvori R er hydrogen eller $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-A$;

A er alkyl med 1-8 carbonatomer; cycloalkyl med 3-7 carbonatomer; eller ikke substitueret eller mono-, di- eller trisubstitueret phenyl, hvor substituenterne hver er alkyl med 1-4 carbonatomer, halogen, alkoxy med 1-3 carbonatomer, (C_{1-3}-alkyl)carbonyl eller (C_{1-3}-alkoxy)carbonyl;

R_1 er hydrogen, halogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer;

R_2 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer;

R_3 og R_4, der kan være ens eller forskellige, hver er hydrogen eller methyl;

Y er $-CH_2-$ eller $-CH_2-CH_2-$;

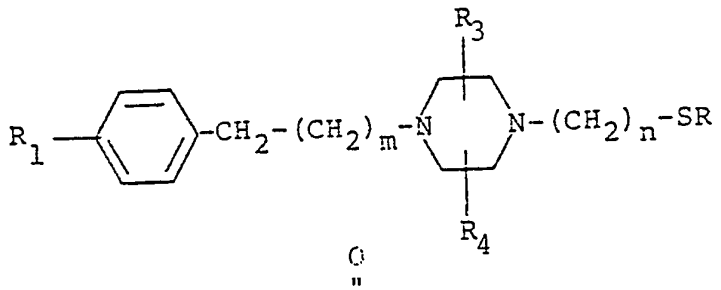
j er 0 eller 1;

m er et heltal på mellem 0 og 3; og 0, når j er 1,

n er et heltal mellem 2 og 4, med det forbehold, at n skal være 3 eller 4, såfremt R_1, R_2, R_3, R_4 og R er hydrogen, og j og m er 0, og Y er $-CH_2-$;

samt ikke-toksiske farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den har formlen Ia



Ia

hvori R er hydrogen eller $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-A$;

A er alkyl med 1-8 carbonatomer;
cycloalkyl med 3-7 carbonatomer; eller ikke-substitueret eller mono-, di- eller tri-substitueret phenyl, hvor substituenterne hver uafhængigt er alkyl med 1-4 carbonatomer, halogen, alkoxy med 1-3 carbonatomer, (C_{1-3}-alkyl)carbonyl eller (alkoxy med 1-3 carbonatomer)carbonyl;

R_1 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer;

R_3 og R_4 hver uafhængigt er hydrogen eller methyl;

m er et heltal fra 0 til 3; og

n er et heltal fra 2 til 4, med det forbehold , at n skal være 3 eller 4, såfremt R_1, R_3, R_4 og R er hydrogen, og m er 0;

samt ikke-toksiske, farmaceutiske syreadditionssalte deraf.

3. Forbindelse ifølge krav 2, k e n d e - t e g n e t ved, at

R er hydrogen eller $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-A$;

A er alkyl med 1-3 carbonatomer;
cycloalkyl med 5-6 carbonatomer; eller ikke-substitueret eller mono-, di- eller tri-substitueret phenyl, hvor substituenterne hver uafhængigt er alkyl med 1-4 carbonatomer, fluor, chlor, brom, methoxy, acetyl eller carbethoxy;

R_1 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer

R_3 og R_4 hver uafhængigt er hydrogen eller methyl;

m er et heltal fra 0-3; og

n er et heltal fra 2-4, med det forbehold, at n

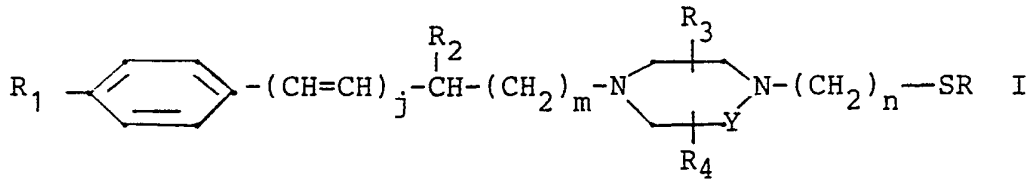
skal være 3 eller 4, såfremt R_1 er hydrogen, R_3, R_4 og R er hydrogen og m er 0;

samt ikke-toksiske farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er valgt blandt N-cyclohexyl-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid,
3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid,
N-(4-methoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid,
N-(4-n-butylphenyl)-S-{3-[4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid,
3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthioldihydrochlorid,
N-phenyl-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}-thiocarbamatdihydrochlorid,
2-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethanthioldihydrochlorid,
N-(4-fluorphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid,
N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)-piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid,
N-phenyl-S-{2-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethyl}-thiocarbamatdihydrochlorid,
N-cyclohexyl-S-{3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid,
N-(4-methoxyphenyl)-S-{3-[4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-piperazin-1-yl]propyl}thiocarbamatdihydrochlorid-hemihydrat, og
N-(n-hexyl)-S-{3-[4-(4-chlorbenzyl)homopiperazin-1-yl]-propyl}thiocarbamatdihydrochlorid.

5. Immunologisk, antiallergisk eller antiinflammatorisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det i det væsentlige består af et inert farmaceutisk bæremiddel og en effektiv immunologisk, antiallergisk eller antiinflammatorisk mængde af en forbindelse ifølge krav 1.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formlen I



I

hvori R er hydrogen eller $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-A$;

A er alkyl med 1-8 carbonatomer;
cycloalkyl med 3-7 carbonatomer; eller
ikke substitueret eller mono-, di- eller trisubstitueret phenyl, hvor substituenterne hver er alkyl med 1-4 carbonatomer, halogen, alkoxy med 1-3 carbonatomer, (C_{1-3}-alkyl)carbonyl eller (C_{1-3}-alkoxy)carbonyl;

R_1 er hydrogen, halogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer;

R_2 er hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer;

R_3 og R_4, der kan være ens eller forskellige, hver er hydrogen eller methyl;

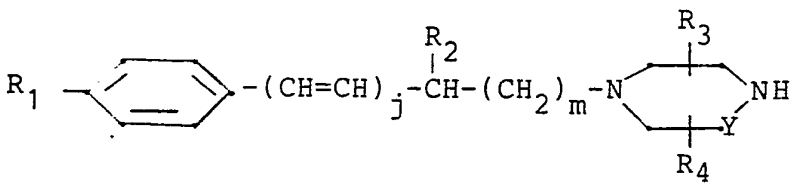
Y er $-CH_2-$ eller $-CH_2-CH_2-$;

j er 0 eller 1;

m er heltal på mellem 0 og 3; og 0, når j er 1,

n er et heltal mellem 2 og 4, med det forbehold, at n skal være 3 eller 4, såfremt R_1, R_2, R_3, R_4 og R er hydrogen, og j og m er 0, og Y er $-CH_2-$;

k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen II

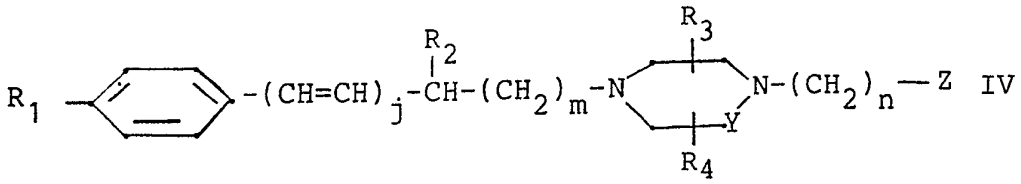


II

hvori R_1, R_2, R_3, R_4, j, m og Y har de tidligere definerede betydninger, omsættes med et alkylhalogenid med formlen III

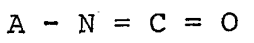
$$X - (CH_2)_n - Z \qquad \text{III}$$

hvori X og Z er ens eller forskellige halogener, og
n har de tidligere definerede betydninger,
at det således opnåede alkylhalogenid med formlen IV



IV

hvori R_1, R_2, R_3, R_4, Y, Z, j, m og n har de tidligere definerede betydninger, omsættes med thiourinstof, og det resulterende mellemprodukt-isothiuroniumhalogenid underkastes hydrolyse til opnåelse af et slutprodukt med formlen I, hvori R er hydrogen, og at dette slutprodukt om ønsket omsættes med en isocyanat med formlen V



V

hvori A har de tidligere definerede betydninger til opnåelse af et slutprodukt med formlen I, hvori R er -CO-NH-A.