



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 65427

C Patentti myönnetty 10.05.1984
(45) Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 405/12

(86) Kv. hakemus — Int. ansökan

(21) Patentihakemus — Patentansökn. 773743

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 12.12.77

(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 12.12.77

(41) Tulit julkaistuihin — Blivit offentlig 16.06.78

(44) Nähtävölkäpanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.01.84

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 15.12.76

Unkari-Ungern(HU) RI-605

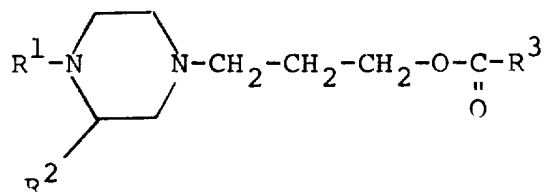
(71) Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T., 21 Gyömrői u., Budapest X,
Unkari-Ungern(HU)

(72) Károly Felföldi, Szeged, József Apjok, Szeged, Mihály Bartók, Szeged,
József Czombos, Szeged, Árpád Molnár, Szeged, Ferenc Noteisz, Szeged,
Egon Kárpáti, Budapest, László Szporny, Budapest, Unkari-Ungern(HU)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten ksanteeni- tai
furaanikarbonyylioksipropaanipiperatsiini-johdannaisten valmista-
miseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt använd-
bara xanten- eller furankarbonyloxipropaanpiperazin-derivat

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien, farmakologisesti aktii-
visten ksanteeni- tai furaanikarbonyylioksipropaani piperatsiini-
johdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I:



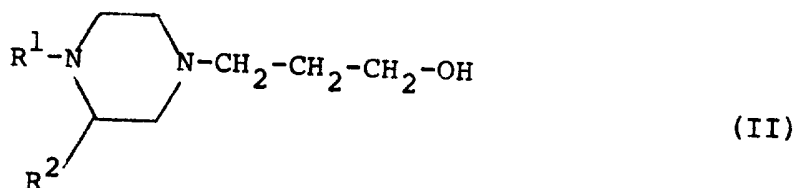
jossa R¹ on mahdollisesti pätehiiliatomissa fenyyli-, trimetoksife-
nyyli-, fenoksi-, metoksisykloheksyyli- tai heptametyleen-iminoryhmäl-
lä substituoitu, 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, allyyliryhmä,
mahdollisesti yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, 1-4 hiiliatomia
sisältävällä alkyyli- tai alkoksiryhmällä, trihalogeenimetyyli- tai
allyyliryhmällä substituoitu fenyyli- tai alkoksiryhmä, tai 2-5 hiiliatomia sisäl-
tävä alkoksikarbonyyliryhmä, R² on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä
alkyyliryhmä, R³ on furyyli- tai 9-ksantenyyli- tai 9-ksantenyyli- tai 9-ksantenyyli-
ryhmä sekä näiden

yhdisteiden happoadditiosuolojen ja kvaternääristen suolojen valmistamiseksi.

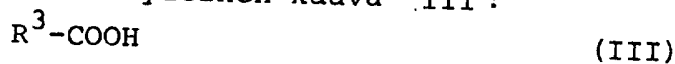
Jo ennestään tunnetaan kirjallisuudesta joitakin di- tai tri-metoksibentsoehapolla muodostettuja 3-[(4-substituoitu)-piperatsin-1-yyli]-propan-1-olien estereitä. Tällaisia keskushermostoon vaikuttavia yhdisteitä ovat kuvanneet R. Ratouis ja G. Combes (Bull. coc. chim. France, 1959, 576-580); edelleen on kuvattu tällaisia yhdisteitä, joilla on myös tyynnyttävä vaikutus (C.A. 53, 161706), joilla on sepelvaltimon hapentuontia lisäävä vaikutus (brittiläinen patentti 1 127 993), sekä joilla on rauhoittava ja tyynnyttävä vaikutus (US-patentti 3 038 901).

Keksinnön mukaisesti valmistettavat uudet 3-[(4-R¹)-piperatsin-1-yyli]-propan-1-olinfuraani-2-karboksyylihapon tai ksanteeni-9-karboksyylihapoesterit vaikuttavat sydämen rytmihäiriöitä vastaan ja niillä on valtimoverisuonia laajentava vaikutus.

Yleisen kaavan I mukaisia uusia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että yhdiste, jolla on yleinen kaava II:



jossa R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan karboksyylihapon kanssa, jolla on yleinen kaava III:



jossa R³ tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen asylointiin pystyvän johdannaisen kuten esterin tai happohalogenidin kanssa ja mahdollisesti saatu tuote muutetaan happoadditiosuolaksi tai kvaternääriseksi suolaksi.

Kaikki edellä esitetyn yleisen kaavan (I) yhdisteet ovat uusia tuotteita, joita kirjallisuudessa tähän asti ei ole kuvattu. Patenttihakemuksen menetelmän lähtöaineet voidaan edullisesti valmistaa esimerkiksi 1a tai 2a kuvatuilla tavoilla.

Eräs mahdollisuus näiden yleisen kaavan I uusien yhdisteiden valmistamiseksi perustuu keksinnön mukaisesti siihen, että yleisen kaavan 3-(piperatsin-1-yyli)-propan-1-oleja saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III vapaiden karboksyylihappojen kanssa. Tämä asyloimisreaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan karboksyyli-aktivoimisaineiden ja/tai vettä sitovien aineiden läsnäollessa. Aktivoimisaineina voidaan käyttää erityisesti halogenoituja fenoleja tai nitrohalogeenifenoleja, edullisesti pentakloorifenolia ja/tai N,N'-disykloheksyyli-karbodiimidiä.

Keksinnön mukaisen menetelmän erään toisen edullisen suoritusmuodon mukaisesti saatetaan yleisen kaavan II yhdiste reagoimaan yleisen kaavan III karboksyylihapon asylointiin sopivan johdannaisen kanssa. Asylointiin sopivana johdannaisena tulevat kysymykseen karboksyylihappojen happoanhydridit, happohalogenidit ja 1-5 hiiliatomia sisältävien alifaattisten alkoholien kanssa muodostetut esterit.

Jos asyloimisaineena käytetään yleisen kaavan III karboksyylihappojen halogenideja, erityisesti klorideja, niin käytetään 1 moolia kohti yleisen kaavan II yhdistettä edullisesti 1,0-1,1 moolia halogenidia.

Reaktio saatetaan tapahtumaan inertin, vedettömän liuottimen, esim. jonkun bentseeniryhmän hiilivedyn, kuten bentseenin, tolueenin tai ksyleenin tai klooratun hiilivedyn, kuten kloroformin, tetrakloorimetäänin, tai jonkun alemman alifaattisen ketonin, kuten asetonin, metyyli-isobutyryliketonin jne. läsnäollessa. Reaktiolämpötila voi vaihdella laajoissa rajoissa, mutta edullisesti voidaan asyloimisaine lisätä välillä $0-30^{\circ}\text{C}$ yleisen kaavan II yhdisteen liuokseen ja saattaa sitten reaktio tapahtumaan edelleen korotetussa lämpötilassa, edullisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa. Tuote voidaan silloin saostaa suoraan happoadditiosuolan muodossa ja erottaa suodattamalla.

Kun asyloimisaineena käytetään yleisen kaavan III karboksyylihappojen 1-5 hiiliatomia sisältäviä estereitä, niin asylointi suoritetaan edullisesti katalyyttisten määrien alkalialkoholaatteja, erityisesti natrium- tai kaliummetylaattia tai -etylaattia läsnäollessa. Asyloimisainetta lisätään tässä tapauksessa 2-3-kertainen mooliylimäärä.

Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan jonkun jo edellä mainitun liuottimen läsnäollessa tai myös ilman liuotinta. Reaktiolämpötila voi vaihdella laajoissa rajoissa, n. 35°C :sta 150°C :seen. Edullisesti työskennellään reaktioseoksen kiehumislämpötilassa, jolloin reaktiossa vapautuva alifaattinen alkoholi voidaan tislamalla poistaa reaktioseoksesta. Reaktiotuote voidaan reaktioseoksen jäädyttämisen jälkeen liuottaa orgaaniseen liuottimeen ja sitten eristää esim. uuttamalla.

Reaktioiden kulkua voidaan edullisesti seurata ohutlevykromatografiaa käyttäen 100°C :ssa aktivoituilla piihappogeelilevyillä, etanolin ja ammoniumhydroksidin 95:5-seoksella käyttäen Draggendorf-reagenssia tai jodihöyryjä kehittimenä.

Saatu yleisen kaavan I yhdiste voidaan sinänsä tunnetulla tavalla suoritettuna eristämisen ja puhdistamisen jälkeen, mutta myös välittömästi eristämättä ja puhdistamatta, muuttaa happoadditiosuolaksi tai kvaternääriseksi suolaksi.

Happoadditiosuolojen valmistamiseksi saatetaan yleisen kaavan I emäkset edullisesti reagoimaan farmaseuttisesti käyttökelpoisten epä-organisten tai orgaanisten happojen, esim. halogeenivetyhappojen, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon tai jodivetyhapon, rikkihapon, fosforihappojen, etikkahapon, propionihapon, voihiapon, maleiinihiapon, fumaarihiapon, sitruunahapon, omenahapon, viinihiapon jne. kanssa.

Kvaternäärysten suolojen valmistuksessa tulevat kysymykseen erityisesti 1-5 hiiliatomia sisältävät alkyylihalogenidit, mutta tähän tarkoitukseen voidaan käyttää myös muita kvaternäärysten suolojen muodostamiseen sopivia aineita, ainoa vaatimus on, että saadun kvaternäärysten suolan tulee sisältää fysiologisesti vaaraton anioni.

Kvaternäärysten suolojen valmistus voi tapahtua sinänsä tunnetuilla tavoilla. Esimerkiksi yleisen kaavan I emäs liuotetaan orgaaniseen liuottimeen, edullisesti alifaattiseen ketoniin, esim. asetoniin ja sekoitetaan liuos kvaternoimisaineen kanssa. Sitten reaktioseosta lämmitetään jonkin verran ja erotetaan saatu kvaternäärinen suola jäädyttämisen jälkeen suodattamalla.

Keksinnön mukaisesti valmistettavilla yleisen kaavan I yhdisteillä, sekä niiden happoadditiosuoloilla ja kvaternäärisillä suoloilla on valtimoverisuonia laajentava ja sydämen rytmihäiriötä estävä vaikutus.

Uusien yhdisteiden valtimoverisuonia laajentavaa vaikutusta kokeiltiin Langendorff'in menetelmällä rotan sydämellä [Vrt. E. Vanre-moortere ja kumpp. Arcn. Int. Pharmacodyn. 95, 466 (1953)]. Jokaista yhdistettä ja jokaista annosmäärää kokeiltiin kutakin kuudelle eläimelle ja keskiarvot kuudesta mittausarvosta määritettiin. Valtimosuonien läpi virtaavan veren määrän lisääntyminen mitattiin tunnusmerkkinä suonien laajentumiselle. Tulokset annettiin prosenttilukuna arvosta, joka mitattiin ennen tutkittavan yhdisteen antamista. Vertailua varten annettiin samoissa olosuhteissa tunnetulla valtimoverisuonia laajentavalla aineella, 2,6-bis-(dietanoli-amino)-4,8-dipiperidiini-pyrimidi-[5,4-d]pyrimidiini(dipyridamoli)mitatut arvot.

Sydämen rytmihäiriötä estävä vaikutus määritettiin mittaamalla sydämen sähköisen värinärajan nousu, tulokset annettiin samoin prosenteissa ennen tutkittujen yhdisteiden antamista mitatuista arvoista. Tutkimukset tehtiin nukutetuilla kissoilla L. Szekeres'in ja J. Papp'in menetelmän mukaisesti [British J. Pharmacol, 17, 167 (1967)], kulloinkin kuudessa rinnakkaiskokeessa yksittäisten yhdisteiden eri annostuksilla, vertailua varten suoritettiin kokeet myös rytmihäiriötä estävänä aineena menestyksellisesti käytetyllä kinidiinillä samoissa olosuhteissa. Kummassakin kuvatussa farmakologisessa testissä saadut tulok-

65427

set (keskiarvot kuudesta rinnakkaiskokeesta) on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tutkitut yhdisteet on merkitty taulukoissa numeroilla; seuraavat yhdisteet tutkittiin:

1878: 3-(4-etoksikarbonyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-hydrokloridi,

1879: 3-(4-(heptametyleeni-imino-propyyli)-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-trihydrokloridi,

1880: 3-(4-(2-fenoksietyyli)-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi,

1909: 3-(4-(3-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli)-1-(furaani-2-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi,

1977: 3-(4-allyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaanidihydrokloridi,

1981: 3-(4-bentsyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi ja

1986: 3-(4-butyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dimetojodidi.

Taulukko

Yhdiste n:o	Annos	Värinän nousu %			Valtimoverisuonien läpi virtaavan verimäärän kasvu %	
		2,0 mg/kg	1,0 mg/kg	0,5 mg/kg	1 µg/sydän	0,5 µg/sydän
1878			21,5	13,2	31,6	13,5
1879					28,3	22,1
1880			22,4			
1909			30,3	14,2		
1977			27,6	18,9		
1981					27,7	21,4
1986		31,1				
Kinidiini		34,5	20,6			
Dipyridamoli					27,7	17,8

Esitetyn taulukon arvoista näkyy, että tutkitut uudet yhdisteet ylittävät vaikutuksiltaan oleellisesti vertailua varten annetut tunnetut aineet.

Valtimoverisuonia laajentavia uusia yhdisteitä voidaan ihmisiä hoidettaessa sydänkohtauksien sattuesssa antaa laskimonsisäisesti ja kroonisessa hoidossa suun kautta tai peräsuolen kautta. Kerta-annos voi potilaan tilasta riippuen olla väliltä 0,05-0,6 mg/kg, päivän kokonaisannos 0,2-1,5 mg/kg, erityisesti 0,6-1,5 mg/kg.

65427

Hoidettaessa sydämen rytmihäiriöitä annetaan ihmisiä hoidettaessa uusia yhdisteitä edullisesti suun kautta tai laskimonsisäisesti. Päiväannokset voivat olla n. 1-10 mg/kg, erityisesti 3-7 mg/kg, suun kautta tai laskimonsisäisesti annettavat kerta-annokset voivat, tapauksen vaikeudesta riippuen, olla n. 1,0-3,0 mg/kg.

Keksinnön mukaisesti valmistettavat uudet yhdisteet voidaan tavallisten inerttien, ei-myrkyllisten, kiinteiden tai juoksevien farmaseuttisten kantimien ja/tai muiden farmaseuttisten apuaineiden kanssa jalostaa lääkeainevalmisteiksi. Kantimina voidaan käyttää esim. vettä, gelatiinia, laktoosia, tärkkelystä, talkkia, magnesiumtearaattia, vaseliinia, kasviöljyä, polyeteeniglykolia jne. Lääkeainevalmisteet voivat mahdollisesti myös sisältää erilaisia lisäaineita, esim. säilöviä tai stabiloivia aineita, kostutusaineita, emulgoimisaineita, puskureita, mausteita jne.

Uusien yhdisteiden valmistusta havainnollistetaan seuraavin esimerkein.

Esimerkki 1

3- $\sqrt{4}$ -(2-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(ksanteeni-9-karbo-nyylioksi)-propaani-hydrokloridi.

a) 3- $\sqrt{4}$ -(2-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli.

46 g 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinia ja 24,5 g trimetyleenikloorihydriiniä liuotetaan 200 ml:aan etanolia ja sekoitetaan 25 g:n kanssa kaliumkarbonaattia, sitten seosta keitetään 30 tuntia palautusjäähdyttään. Reaktioseos jäähdytetään sitten 0°C:seen, laimennetaan 50 ml:lla dietyylieetteriä, suodatetaan ja haihdutetaan suodos. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan bentseeniä 50°C:ssa, liuos jäähdytetään 0°C:seen ja sen annetaan seistä 10 tuntia tässä lämpötilassa. Erottuneet kiteet suodatetaan erilleen ja kuivataan. Tällä tavalla saadaan 46 g 3- $\sqrt{4}$ -(2-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-olia (77 % teoreettisesta); sp. 92-93°C.

Samalla tavalla valmistetaan vastaavasti substituoiduista lähtöaineista seuraavat samankaltaiset yhdisteet:

3-(4-fenyyli-piperatsin-1-yyli)-propan-1-oli; sp. 73-74°C,

3-(4-etoksikarbonyyli-piperatsin-1-yyli)-propan-1-oli; kp. 150°C/-2 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4820$,

3- $\sqrt{4}$ -(3-trifluorimetyyli-fenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli; kp. 158-160°C/2 mm Hg,

3- $\sqrt{4}$ -(3-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli; sp. 94-95°C,

3- $\sqrt{4}$ -(4-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli; sp.

65427

87-89°C,

3- $\sqrt{4}$ -(4-metyylifenyyli)-3-metyyli-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli; sp. 69-71°C,

3- $\sqrt{4}$ -(2,5-dimetyylifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli; sp. 65-67°C,

3- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoksibentsyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli; 85-87°C,

3- $\sqrt{4}$ -(3-metoksisykloheksyyli-metyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli; n_D^{20} :1,5570,

3- $\sqrt{4}$ -(3-fenyylipropyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli; n_D^{20} :1,5326,

3- $\sqrt{4}$ -(3-heptametyyleeni-imino-propyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli; sp. 93-94°C,

3- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli-hydrokloridisuola; sp. 132-134°C,

3- $\sqrt{4}$ -(2-(2-metoksifenyyli)-etyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-oli; kp. 172-175°C/2 mm Hg.

b) 3- $\sqrt{4}$ -(2-metoksi-fenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-hydrokloridi.

3,8 g 3- $\sqrt{4}$ -(2-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -propan-1-olia liuotetaan 40 ml:aan asetonia ja tämä liuos lisätään tiputtaen 20°C:ssa sekoittaen liuokseen, jossa on 4,9 g ksanteeni-9-karboksyylihappo-kloridia 30 ml:ssa asetonia. Reaktioseosta keitetään 30 minuuttia palautusjäähdyttään, lisätään sitten 60°C:ssa etanolipitoista kloorivetyhappoa kunnes kiteiden muodostuminen lakkaa. Seos jäähdytetään 0°C:seen, raaka kiteinen tuote erotetaan suodattamalla ja kiteytetään uudelleen 20 ml:sta 1:2 vesi/etanoliseosta. Tällä tavalla saadaan 5,3 g 3- $\sqrt{4}$ -(2-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-hydrokloridia (73 % teoreettisesta); sp. 193-195°C.

Samalla tavalla valmistetaan vastaavasti substituoiduista lähtöyhdisteistä seuraavat samankaltaiset yhdisteet:

3-(4-etoksikarbonyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-hydrokloridi; sp. 144-145°C,

3-(4-fenyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 153-154°C,

3- $\sqrt{4}$ -(3-trifluorimetyylifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 125-126°C,

3- $\sqrt{4}$ -(2-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(furaani-2-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; 165-166°C,

3- $\sqrt{4}$ -(3-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(furaani-2-karbonyyli-

65427

lioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 180-181°C.

3- $\sqrt{4}$ -(4-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(furaani-2-karbo-nyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 162-163°C,

3- $\sqrt{4}$ -(-metyylifenyyli)-3-metyyli-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 169-170°C;

3- $\sqrt{4}$ -(2,5-dimetyylifenyyli)-pipertsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 221-223°C,

3-(4-bentsyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaanidihydrokloridi; sp. 204-206°C,

3- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoksi-bentsyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 196-198°C,

3- $\sqrt{4}$ -(3-heptametyleen-iminopropyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-trihydrokloridi; sp. 205-206°C,

3- $\sqrt{4}$ -(3-fenyylipropyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 176-178°C,

3- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksi-etyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(ksanteeni-9-karbo-nyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 182-183°C ja

3- $\sqrt{4}$ -(3-metoksi-sykloheksyyli-metyyli)-piperatsin-1-yyli $\sqrt{7}$ -1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 186-187°C.

Esimerkki 2

3-(4-allyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi

a) 3-(4-allyyli-piperatsin-1-yyli)-propan-1-oli.

32 g 1-karbetoksi-piperatsiinia ja 34,5 g allyylibromidia liuotetaan 70 ml:aan etanolia, lisätään liuokseen 25 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja keitetään 30 tuntia palautusjäähdyttäen. Sitten reaktioseos jäähdytetään 0°C:seen, suodatetaan ja suodos haihdutetaan alennetussa paineessa. Haihdutusjäännöstä keitetään 55 ml:n kanssa väkevää kloorivetyhappoa 24 tuntia palautusjäähdyttäen, haihdutetaan sitten, hierretään jäännös 30 ml:lla etanolia ja suodatetaan sitten. Suodattimella jäävä 1-allyyli-piperatsiini-dihydrokloridi (27 g) liuotetaan 80 ml:aan vettä, liuoksen pH asetetaan 20-%:lla natronlipeällä arvoon 8 ja näin emäksiseksi tehty seos uutetaan kolmasti 80 ml:lla etyylietteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja eetteri tislataan pois. Jäännöksenä saadaan 15,5 g 1-allyyli-piperatsiinia, tätä tuotetta keitetään 12,3 g:n kanssa trimetyleenikloorihydriiniä ja 18 g:n kanssa vedetöntä kaliumkarbonaattia 100 ml:ssa etanolia sekoittaen ja palautusjäähdyttäen 30 tuntia.

Reaktioseos jäädytetään sitten 0°C :seen, suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan tislaamalla alennetussa paineessa. Tällä tavalla saadaan 15 g 3-(4-allyyli-piperatsin-1-yyli)-propan-1-olia (45 % teoreettisesta); kp. $98-100^{\circ}\text{C}$ (8 mm/Hg; $n_D^{20} = 1,4935$).

Samalla tavalla valmistetaan vastaavasti substituoiduista lähtöyhdisteistä seuraavat muut samankaltaiset yhdisteet:

3-(4-4-butylyli-piperatsin-1-yyli)-propan-1-oli; $n_D^{18} = 1,4775$ ja
 3- $\sqrt[4]{4}$ -(3-allyyli-fenyyli-piperatsin-1-yyli)-propan-1-oli; kp. $165-168^{\circ}\text{C}/2$ mm Hg; $n_D^{25} = 1,5520$.

b) 3-(4-allyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaanidihydrokloridi.

Edellä kuvatulla tavalla saatu 3-(4-allyyli-piperatsin-1-yyli)-propan-1-oli saatetaan esimerkin lb mukaisesti reagoimaan ksanteeni-9-karboksyylihappokloridin kanssa; 76-%:sella saaliilla saatu 3-(4-allyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaanidihydrokloridi sulaa $209-211^{\circ}\text{C}$:ssa.

Samalla tavalla valmistetaan vastaavasti substituoiduista lähtöyhdisteistä seuraavat muut samankaltaiset yhdisteet:

3-(4-butylyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. $188-190^{\circ}\text{C}$,

3- $\sqrt[4]{4}$ -(3-allyyli-fenyyli)-piperatsin-1-yyli-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. $190-192^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 3

3-(4-butylyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dimetojodidi

5 g 3-(4-butylyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridia) valmistettu esimerkin 2 mukaisesti) sekoitetaan 20 ml:n kanssa 5-%:sta vesipitoista natronlipeää ja saatu emäksinen liuos uutetaan kolmasti 20 ml:n erällä dietyylieetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 25 ml:aan asetonia ja lisätään 3,5 g metyylijodidia. Seosta keitetään palautusjäähdyttään 15 minuutti ja jäädytetään sitten 0°C :seen. Saadut kiteet erotetaan suodattamalla ja kiteytetään uudelleen 30 ml:sta etanolia. Tällä tavalla saadaan 3,5 g 3-(4-butylyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dimetojodidia (50 % teoreettisesta); sp. $188-190^{\circ}\text{C}$.

Samalla tavalla valmistetaan vastaavasti substituoiduista

65427

lähtöyhdisteistä seuraavat kvaternääriset suolat:

3-(4-fenyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-metodijodidi;

3-(4-etoksikarbonyyli-piperatsin-1-yyli)-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-metodijodidi; sp. (hajooa 200°C:ssa).

Esimerkki 4

3- $\sqrt{4}$ -(3-trifluorimetyyli-fenyyli)-piperatsin-1-yyli-7-1-(furaani-2-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi.

Seokseen, jossa on 5,9 g 3- $\sqrt{4}$ -(3-trifluorimetyyli-fenyyli)-piperatsin-1-yyli-7-propan-1-olia ja 2,6 g furaani-2-karboksyylihappo-metyyliesteriä, lisätään 60°C:ssa 0,5 ml 10-%:sta natriummetylaattiliuosta ja reaktioseosta pidetään 2 tuntia 100°C:ssa, jolloin reaktion aikana muodostunut metyylialkoholi tislautuu pois. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan bentseeniä ja liuos uutetaan 10 ml:lla 10-%:sta vesipitoistakloorivetyhappoa. Erotettu vesipitoinen faasi kirkastetaan aktiivihiehillä, suodatetaan tehdään suodos emäksiseksi 10 ml:lla 10-%:sta natronlipeää ja uutetaan kolmasti kulloinkin 20 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 40 ml:aan 1:1 etanoli/asetoni-seosta ja 0°C:seen jäädytetyn liuoksen läpi johdetaan kuivaa kloorivetykaasua kunnes kiteiden erottuminen lakkaa. Kiteisessä muodossa erottunut happoadditiosuola erotetaan suodattamalla ja kiteytetään uudelleen 20 ml:sta etanolia. Tällä tavalla saadaan 5,1 g 3- $\sqrt{4}$ -(3-trifluorimetyyli-fenyyli)-piperatsin-1-yyli-7-1-furaani-2-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridia (56 % teoreettisesta); sp. 167-168°C.

Samalla tavalla valmistetaan vastaavasti substituoiduista lähtöyhdisteistä seuraavat muut samankaltaiset yhdisteet:

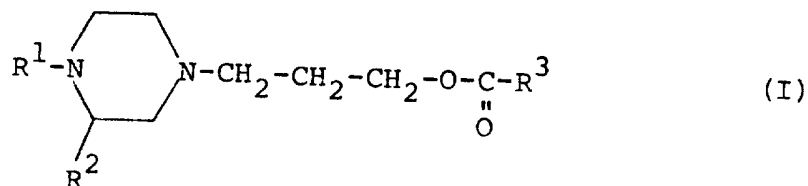
3- $\sqrt{4}$ -(2,5-dimetyylifenyyli)-piperatsin-1-yyli-7-1-(furaani-2-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 210-211°C,

3- $\sqrt{4}$ -(3-kloorifenyyli)-piperatsin-1-yyli-7-1-(furaani-2-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 170-171°C,

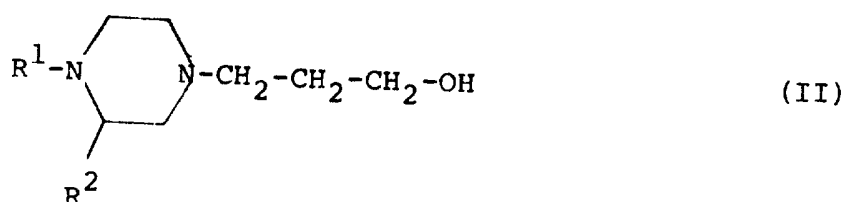
3- $\sqrt{4}$ -(3,4-dikloorifenyyli)-piperatsin-1-yyli-7-1-(ksanteeni-9-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 179-180°C ja

3- $\sqrt{4}$ -fenyyli-piperatsin-1-yyli-7-1-(furaani-2-karbonyylioksi)-propaani-dihydrokloridi; sp. 166-167°C.

Förfarande för framställning av nya, farmakologiskt aktiva xanten- eller furankarbonyloxipropanpiperazin-derivat med den allmänna formeln I:



där R^1 är en eventuellt vid den terminala kolatomen med en fenyl-, tri-
metoxifenyl-, fenoxi-, metoxicyklohexyl eller heptametyleniminogrupp
substituerad, 1-5 kolatomer innehållande alkylgrupp, en allylgrupp, en
eventuellt med en eller flera halogenatomer, 1-4 kolatomer innehållande
alkyl- eller alkoxigrupper, trihalogenmetyl- eller allyl-grupper subs-
tituerad fenylgrupp, eller en 2-5 kolatomer innehållande alkoxikarbonyl-
grupp, R^2 är väte eller en 1-4 kolatomer innehållande alkylgrupp, och
 R^3 är en furyl- eller 9- xantenylgrupp, och av syraadditionsalter och
kvaternära salter av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav,
att man omsätter en förening med den allmänna formeln II:



där R^1 och R^2 har den ovannämnda betydelsen, med en karboxylsyra med den allmänna formeln III: $R^3\text{-COOH}$ (III)

där R^3 har den ovannämnda betydelsen, eller med ett för acylering
dugligt derivat såsom en ester eller syrahalogenid därav, och eventuellt
överför den erhållna produkten i ett syraadditionssalt eller ett
kvaternärt salt.