

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTARSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)
190696

Bejelentés napja: (22) 1982.08.19. (21) (2696/82)

Elsőbbsége: (33) DE: (32) 1981.08.20.
(31) (P 31 32 882.2)

Közzététel napja: (41) (42) 1984.01.28.

Megjelent: (45) 1988.05.30.

Nemzetközi osztályozás:
(51) NSZO.

C 07 D 241/08

C 07 D 409/04

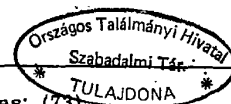
C 07 D 403/04

C 07 D 401/04

C 07 D 409/14

C 07 D 403/14

C 07 D 405/04



Feltalálók: (72)

Dr. Bayerle Rudi, Dr. Bender Heinz, ler Heinz,
Frankfurt/Main, Dr. Schindler Ursula,
Mörfelden-Walldorf, Dr. Nitz Rolf-Eberhard,
Frankfurt/Main, Dr. Mortorana Piere Antonio,
Bad Homburg, DE

Szabadalmas: (73)

CASSELLA, Aktiengesellschaft,
Frankfurt/Main, DE

(54) Eljárás piperazinon származékok és az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

1

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű piperazinon származékok és fiziológiailag alkalmas savaddíciós sói előállítására, a képletben

- R¹ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben alkoxycsoporttal, fluoratommal, alkoxi-alkil- vagy dialkil-amino-alkoxi-csoporttal mono- vagy diszubsztituálva lehet; 2-tienil-, 3-piridil-, 2-furil- vagy egy adott esetben az 1. 2. és/vagy 5. helyen szubsztituált 3-indolil-csoport, 10
- R² jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, amely alkoxi-karbonil-, amido-karbonil- vagy morfolino-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehet; alkenilcsoport, alkinilcsoport, fenil- 1-6-szénatomos alkil-csoport, amely adott esetben a fenilrészen egy vagy két klóratommal, vagy alkoxycsoporttal-, az alkilrészen hidroxilcsoporttal szubsztituálva van; alkanoilcsoport, amely adott esetben egy klóratommal szubsztituálva lehet; nikotinoilcsoport, benzoilcsoport, amely adott esetben 1-3 alkoxi- vagy egy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet; N-dialkil-

2

-amido-szulfonil-csoport vagy egy (III) általános képletű csoport, amelyben

R⁷ jelentése amino- vagy morfolinocsoport, vagy egy (IV) általános képletű csoport, amelyben

R⁸ jelentése hidrogénatom, fenil- vagy klóratommal szubsztituált fenilcsoport, vagy

egy (V) általános képletű csoport, amelyben

R⁹ jelentése hidrogénatom, vagy egy (VI) képletű csoport,

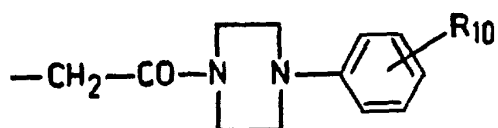
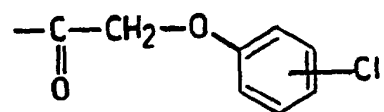
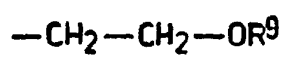
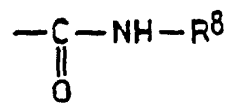
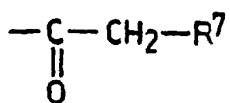
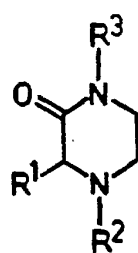
R³ jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi-karbonil-metil-, amido-karbonil-metil- vagy egy (VII) általános képletű csoport, amelyben

R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy alkoxycsoport.

A nem jelzett szénatomszámtartományú alifás csoportok maximum 4 szénatomosak.

A találmány tárgya továbbá eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó nootrópikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására.

190696



A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű piperazinon származékok és fiziológiailag alkalmas savaddíciós sói, és az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

R¹ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal, fluoratómmal, alkilrészeiben 1-4 szénatomos alkoxi-alkoxi- vagy alkilrészeiben 1-4 szénatomos dialkil-amino-alkoxi-csoporttal mono- vagy diszubsztituálva lehet; 2-tienil-, 3-piridil-, 2-furil- vagy egy (II) általános képletű csoport, amelyben

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, alkilrészeiben 1-4 szénatomos fenil-alkilcsoport, amely fenilrészeiben egy klóratómmal szubsztituálva van,

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal,

R⁶ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely alkilrészeiben egy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, amido-karbonil- vagy morfolino-karbonil-csoporttal szubsztituálva van; 2-4 szénatomos alkenilcsoport, 2-4 szénatomos alkinilcsoport, alkilrészeiben 1-6 szénatomos fenil-alkilcsoport, amely adott esetben fenilrészeiben egy vagy két klóratómmal vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal, illetve alkilrészeiben egy hidroxilcsoporttal szubsztituálva van; 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, amely adott esetben egy klóratómmal szubsztituálva lehet; nikotinilcsoport, benzoilcsoport, amely adott esetben 1-3 darab 1-4 szénatomos alkoxi-, vagy 1 darab nitrocsoporthal szubsztituálva lehet; alkilrészeiben 1-4 szénatomos N-dialkil-amido-szulfonil-csoport, vagy egy (III) általános képletű csoport, amelyben

R⁷ jelentése amino- vagy morfolinocsoport, vagy egy (IV) általános képletű csoport, amelyben

R⁸ jelentése hidrogénatom, fenil- vagy egy klóratómmal szubsztituált fenilcsoport, vagy

egy (V) általános képletű csoport, amelyben

R⁹ jelentése hidrogénatom vagy egy (VI) képletű csoport,

R³ jelentése hidrogénatom, valamint abban az esetben, ha R² jelentése hidrogénatomtól eltérő, 1-4 szénatomos alkil-, alkilrészeiben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-metil-, amido-karbonil-metil- vagy egy (VII) általános képletű csoport, amelyben

R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal.

Az R¹ jelentésében lévő fenilcsoport szubsztituenseként a fluoratóm mellett szóba jöhet előnyösen 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal, összesen 2-6 szénatomos alkoxi-alkoxicsoporthal, 5 összesen 3-6 szénatomos dialkil-amino-alkilcsoport.

Az R⁴ jelentésében szereplő alkilcsoport és az R⁵ jelentésében szereplő alkoxicsoporthal 1-4 szénatomos. Az R⁴ jelentésében szereplő 10 fenil-alkilcsoport alkilrészeiben előnyösen 1 vagy 2 szénatomos.

Az R² jelentésében szereplő fenilcsoport 1 vagy 2 szubsztituenset tartalmazhat. Ha a fenilcsoport egyszeresen van szubsztituálva, 15 akkor a szubsztituense a piperazinongyűrűhöz állhat o-, m- vagy p-helyzetben. A fenilcsoport kétszeres szubsztituálása esetén a 2,4-, 3,4-, 2,5- és 3,5-kombinációk előnyösek. Az R¹ jelentésében szereplő fenilcsoport elő- 20 nyösen csak egy nagy térkitöltésű csoportot, így például dialkil-amino-alkoxi-csoportot tartalmaz. Ezzel szemben a kisebb szubsztituensekből, így fluoratómból vagy előnyösen metoxicsoporthal lehet kettő is. Az R⁴ jelen- 25 tésében szereplő fenil-alkilcsoport egy klóratómmal szubsztituálva van az o-, m- vagy p-helyzetben.

Az R¹ jelentése lehet például fenil-, o-, m-, p-metoxi-fenil-, o-, m-, p-etoxi-fenil-, 30 2,4-, 3,4-, 3,5-dimetoxi-fenil-, o-, m-, p-fluor-fenil-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-difluor-fenil-, o-, m-, p-(dimetil-amino-etoxi)-fenil-, o-, m-, p-(dietil-amino-etoxi)-fenil-, o-, m-, p-(di- 35 propil-amino-etoxi)-fenil-, o-, m-, p-(dimetil-amino-propoxi)-fenil-, o-, m-, p-(dietil-amino-propoxi)-fenil-, o-, m-, p-(dietil-amino-butoxi)-fenil-, o-, m-, p-(dimetil-amino-but- 40 oxi)-fenil-, 2-tienil-, 3-piridil-, a (II) általános képletű indol-3-il-csoport, amelyben R⁴ jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, o-, m-, p-klór-benzil-, o-, m-, p-klór-fenetil- 45 -csoport; R⁵ jelentése hidrogénatom, metoxi- vagy etoxicsoporthal; R⁶ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport.

Különösen előnyösek például a következő R¹ csoportok: fenil-, o-, m-, p-metoxi-fenil-, 2,4-, 3,4-, 3,5-dimetoxi-fenil-, o-, m-, p-fluor-fenil-, o-, m-, p-(dimetil-amino-etoxi)-fenil-, o-, m-, p-(dietil-amino-etoxi)-fenil-, 50 2-tienil-, 3-piridil-, a (II) általános képletű indol-3-il-csoport, amelyben R⁴ jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, o-, m-, vagy p-klór-benzil-csoport; R⁵ jelentése hidrogénatom, metoxi- vagy etoxicsoporthal; R⁶ jelentése 55 hidrogénatom vagy fenilcsoport.

Az R² jelentésében szereplő alkil- vagy alkenilcsoport 1-4 szénatomos.

Az R³ jelentésében szereplő alkilcsoport, különösen metilcsoport, összesen 2-5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoporttal vagy amido-karbonilcsoporttal szubsztituálva van, az R² 60 jelentésében szereplő alkanoilcsoport szubsztituálva lehet még egy klóratómmal. Az R² jelentésében szereplő fenil-alkilcsoport fenilrészeiben egy vagy két klóratómmal vagy 1 65

vagy 2 darab 1-2 szénatomos alkoxi- vagy alkilrészében egy hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet. Egyszeres szubsztitúció esetén a szubsztituensek az alkilénhidhoz képest állhatnak o-, m- vagy p-helyzetben, kétszeres szubsztitúció esetén a 2,4-, 3,4-, 2,5-, 3,5-pozíciók előnyösek. Az R^2 jelentésében szereplő benzoilcsoport fenilrészében 1-3 darab 1-2 szénatomos alkoxicsoporthal vagy egy nitrocsoporthal szubsztituálva lehet. A szubsztituensek ugyanolyan helyzetben vannak, mint az R^2 jelentésében szereplő fenil-alkilcsoport szubsztituensei. Az R^2 jelentésében szereplő amido-szulfonilcsoport amido-csoportja nitrogénatomján két 1-4 szénatomos-, előnyösen 1-2 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van.

Az R^6 jelentésében szereplő klóratommal szubsztituált fenilcsoport egy klóratomot tartalmaz, az aminocsoporthoz o-, m- vagy p-helyzetben.

Az R^9 jelentésében szereplő (VI) képletű klór-fenoxi-acetil-csoportban a klóratom az oxigénatomhoz o-, m- vagy p-helyzetben lehet.

Az R^2 előnyös jelentései például: metoxi-karbonil-metil-, metoxi-karbonil-etil-, etoxi-karbonil-metil-, etoxi-karbonil-etil-, propoxi-karbonil-metil-, butoxi-karbonil-metil-, amido-karbonil-metil-, amido-karbonil-etil-, 1-morfolinil-karbonil-metil-, benzil-, o-, m-, p-klór-benzil-, 2,4-, 3,4-, 2,5-, 3,5-diklór-benzil-, o-, m-, p-metoxi-benzil-, o-, m-, p-etoxi-benzil-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dimetoxi-benzil-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dietoxi-benzil-, fenetil-, o-, m-, p-klór-fenetil-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-diklór-fenetil-, o-, m-, p-metoxi-fenetil-, o-, m-, p-etoxi-fenetil-, 2,3-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dimetoxi-fenetil-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dietoxi-fenetil-, 3-fenil-propil-(1)-, 3-(o-, m-, p-metoxi-fenil)-propil-(1)-, 3-(o-, m-, p-etoxi-fenil)-propil-(1)-, 2-hidroxi-3-fenil-propil-(1)-, 2-hidroxi-3-(o-, m-, p-metoxi-fenil)-propil-(1)-, 2-hidroxi-3-(o-, m-, p-etoxi-fenil)-propil-(1)-, formil-, acetil-, klór-acetil-, propionil-, α -klór-propionil-, butiril-, nikotinoil-, benzoil-, o-, m-, p-metoxi-benzoil-, o-, m-, p-etoxi-benzoil-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dimetoxi-benzoil-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dietoxi-benzoil-, 2,4,5-, 2,4,6-, 3,4,5-trimetoxi-benzoil-, o-, m-, p-nitro-benzoil-, dimetil-amino-szulfonil-, dietil-amino-szulfonil-, amino-acetil-, morfolinil-acetil-, amino-karbonil-, fenil-amino-karbonil-, o-, m-, p-klór-fenil-amino-karbonil-, hidroxi-etil-, o-, m-, p-klór-fenoxi-acetoxi-etil-csoport.

Különösen előnyös R^2 csoportok a következők: hidrogén-atom, amido-karbonil-metil-, metoxi-karbonil-metil-, etoxi-karbonil-metil-, 1-morfolinil-karbonil-metil-, benzil-, o-, m-, p-klór-benzil-, o-, m-, p-metoxi-benzil-, o-, m-, p-etoxi-benzil-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dimetoxi-benzil-, fenetil-, o-, m-, p-metoxi-fenetil-, o-, m-, p-etoxi-fenetil-, 2,3-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dimetoxi-fenetil-, 3-fenil-pro-

pil-(1)-, 2-hidroxi-3-fenil-propil-(1)-, 2-hidroxi-3-(o-, m-, p-metoxi-fenil)-propil-(1)-, 2-hidroxi-3-(o-, m-, p-etoxi-fenil)-propil-(1)-, formil-, acetil-, klór-acetil-, propionil-, nikotinoil-, benzoil-, o-, m-, p-metoxi-benzoil-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5-dimetoxi-benzoil-, 3,4,5-trimetoxi-benzoil-, o-, m-, p-nitro-benzoil-, dimetil-amino-szulfonil-, amino-acetil-, morfolinil-acetil-, amino-karbonil-, fenil-amino-karbonil-, o-, m-, p-klór-fenil-amino-karbonil-, hidroxi-etil-, o-, m-, p-klór-fenoxi-acetoxi-etil-csoport.

Az R^3 jelentésében szereplő alkilcsoport 1-4 szénatomos. Az R^3 jelentésében szereplő alkoxi-karbonil-metil-csoport 3-6 szénatomos. Az R^3 jelentésében szereplő (VII) általános képletű csoport fenilgyűrűjén lévő alkoxicsoporthal (R^{10}) 1-4 szénatomos, különösen előnyösen 1-2 szénatomos és a piperazingyűrű nitrogénatomjához o-, m- vagy p-helyzetben áll.

Az R^3 jelentése lehet például: metil-, etil-, propil-, izo-propil-, butil-(1)-, butil-(2)-, izo-butil-, terc-butil-, metoxi-karbonil-metil-, etoxi-karbonil-metil-, propoxi-karbonil-metil-, butoxi-karbonil-metil-, amido-karbonil-metil-, 4-fenil-piperazin-(1)-il-karbonil-metil-, 4-(o-, m-, p-metoxi-fenil)-piperazin-(1)-il-karbonil-metil-, 4-(o-, m-, p-etoxi-fenil)-piperazin-(1)-il-karbonil-metil-csoport.

Az R^3 előnyös jelentései a következők: hidrogénatom, metil-, etil-, metoxi-karbonil-metil-, etoxi-karbonil-metil-, propoxi-karbonil-metil-, butoxi-karbonil-metil-, amido-karbonil-metil-, 4-fenil-piperazin-(1)-il-karbonil-metil-, 4-(o-, m-, p-metoxi-fenil)-piperazin-(1)-il-karbonil-metil-csoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű piperazon származékok, amelyek a fent ismertetett szerkezeti elemeket tartalmazzák.

Az (I) általános képletű piperazon származékok, a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti, és fiziológiailag alkalmazható savadékos sói előállíthatók, ha egy (VIII) általános képletű 5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont, a képletben

R^1 jelentése a fenti, a megfelelő (I) általános képletű piperazinoná redukálunk, amely képletben R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, majd a kapott vegyületet kívánt esetben egy (IX) általános képletű alkilező- vagy acilezőszerrel, a képletben

X jelentése egy anionosan lehasítható csoport, egy kvaterner ammónium-csoport vagy egy tercier szulfóniumcsoport,

R^2 jelentése a fenti, vagy egy $O=C=N-R^8$ általános képletű izocinnáttal, a képletben

R^9 jelentése a fenti, R^2 jelentése (IV) általános képletű csoport, reagáltatjuk és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű piperazinon származékot, melynek képletében R^3 jelentése hidrogén-

atom, egy (X) általános képletű alkilezőszerrel, a képletben

X jelentése egy anionosan lehasítható csoport, egy kvaterner ammónium-csoport vagy egy tercier szulfóniumcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom kivételével a fenti,

reagáltatjuk és a kapott bármely terméket kívánt esetben egy fiziológiailag alkalmas savval önmagában ismert módon savaddícióssá alakítjuk.

Előnyös (I) általános képletű piperazinon származékokat állíthatunk elő akkor, ha olyan (VIII) általános képletű 5,6-dihidro-2(1H)-pirazinonokat, (IX) általános képletű alkilező-, illetve acilezőszereket és (X) általános képletű alkilezőszereket használunk, amelyekben R¹, R² és R³ a fent felsorolt előnyös, illetve különösen előnyös jelentésűek.

A (VIII) általános képletű 5,6-dihidro-2(1H)-pirazinonok redukciója során, amikor a megfelelő (I) általános képletű piperazinon származék keletkezik, melynek képletében R² és R³ jelentése hidrogénatom, a 3,4-kettős kötést hidrogénezzük. Analóg redukciók nagy számban ismertek és mind az alkalmas redukálószer, mind az alkalmas reakciókörülmények az irodalomból megismerhetők (lásd például Methoden der organischen Chemie [Houben-Weyl] 4. kiadás, 11/1 kötet, 692, Stuttgart /1957/).

Az (I) általános képletű piperazinon származékok (VIII) általános képletű dihidro-pirazinonokból történő előállítására különösen alkalmas a katalitikus hidrogénezés, vagy a komplex hidridekkel, így például alkáli-bór-hidriddel vagy alkáli-alumínium-hidriddel végzett hidrogénezés. A redukciót célszerűen inert szerves oldószerben végezzük. Ha redukálószerként hidrogént alkalmazunk, katalizátorként felhasználható a Raney-nikkel vagy Raney-kobalt, ha magasabb hőmérsékleten, előnyösen 50-100 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk, vagy nemesfémkatalizátorok, így finoman elosztatott platina vagy palládium, előnyösen alkalmas hordozón, így például aktív szénen, ha szobahőmérsékleten vagy kevésbé magas hőmérsékleten dolgozunk. A komplex hidridekkel végzett redukciót gyakran már szobahőmérsékleten elvégezhetjük, a reakció azonban a szokásos módon melegítéssel, például az előnyösen 100 °C alatti forráspontú oldószer forráspontjáig történő melegítéssel gyorsítható.

Katalitikus hidrogénezés során oldószerként felhasználhatók például rövid szénláncú alkoholok, így metanol, etanol, propanol; rövid szénláncú karbonsavak, így ecetsav; rövid szénláncú karbonsavak és egyszerű alkoholok észterei, így ecetsav-etilészter, és éterek, így etilén-glikol-mono- vagy dimetil-éter vagy tetrahydro-furán.

Az alkáli-bór-hidrides redukciót például egyszerű alkoholok, így metanol vagy etanol jelenlétében; az alkáli-alumínium-hidrides re-

dukciót előnyösen vízmentes éterek, így di-etyl-éter, dioxán vagy tetrahydro-furán jelenlétében végezzük.

A redukcióval kapott (I) általános képletű piperazinon származékok, melyek képletében R² és R³ jelentése hidrogénatom, már enyhe körülmények között is olyan (I) általános képletű vegyületté alkilezhető, illetve acilezhető melyek képletében csak R³ jelentése hidrogénatom és R² jelentése egy, a hidrogénatomtól eltérő csoport a fent megadott csoportok közül. Mind az alkilezéshez, illetve acilezéshez szükséges alkilező-, illetve acilezőszer, mind az alkilezéshez, illetve acilezéshez szükséges reakciókörülmények az irodalomban ismertek (lásd Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl) 4. Auflage, Band 11/1, 24 és Band 11/2, 3, Stuttgart (1957)).

A felhasználható alkilező- és acilezőszereket a (IX) általános képlet határozza meg. Az X jelentésében szereplő anionosan lehasítható csoportok előnyösen halogénatom, különösen klór-, bróm- vagy jódatom, vagy egy ekvivalens szulfátcsoport, vagy esetleg egy kvaterner ammóniumcsoport vagy egy tercier szulfóniumcsoport. Abban az esetben ha R² jelentése alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport, X előnyös jelentése halogén-, így klór-, bróm- vagy jódatom; abban az esetben ha R² jelentése acilcsoport, X előnyös jelentése halogén-, különösen klór- vagy brómatom vagy egy -OR² csoport. A reakciót célszerűen inert szerves oldószer jelenlétében végezzük. A lehasadó proton felfogására célszerűen bázist alkalmazunk.

Ha 1-helyzetben szubsztituált (I) általános képletű piperazinon származékot, vagyis olyat, melynek képletében R³ jelentése hidrogénatomtól eltérő, kell előállítani, akkor az első alkilezés, illetve acilezés után kapott vegyületet újból alkilezzük.

Ehhez egy (X) általános képletű alkilezőszert használunk, melynek képletében X jelentése lényegében azonos a (IX) általános képletben szereplő X jelentésével. Ezt a második alkilezést is általában szerves oldószerben bázis jelenlétében hajtjuk végre. A reakciókörülmények erősebbek, mint az első alkilezés esetében, vagyis erősebben poláros oldószerben és aktívabb, például a reakcióközegben oldódó bázis jelenlétében dolgozunk.

A (IX) általános képletű vegyülettel történő reagáltatás esetén oldószerként általában rövid szénláncú alkoholokat, vagyis 1-4 szénatomos alkoholokat, benzol-származékokat, így toluolt, klór-benzolt, étereket és ciklikus étereket, így tetrahydro-furán vagy dioxánt használunk. A (X) általános képletű vegyülettel történő reagáltatás során poláros oldószereket, így például dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot vagy piridint használunk.

A (IX) általános képletű vegyülettel végzett első alkilezési-, illetve acilezési-lépcsőben bázisként alkalmasak szervesetlen

vegyületek, melyeknél nem fontos, hogy az alkalmazott reakcióközegben oldódjanak, ilyenek például a gyenge savak alkálisói, például alkáli-acetátok, alkáli-karbonátok, alkáli-hidrogén-karbonátok vagy alkáli-foszfátok, de alkalmas a magnézium-oxid vagy kalcium-oxid is. A (X) általános képletű vegyülettel végzett alkilezés során célszerűen olyan bázist alkalmazunk, amely az alkalmazott reakcióközegben oldódik, így előnyösen alkáli-hidroxidot vagy alkáli-alkoholátot.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói előállításához a vegyületet egy szerves oldószerben oldjuk és ezt a kívánt sav oldatával, előnyösen az (I) általános képletű vegyület oldószerével elegyedő szerves oldószerben felvett oldatával elegyítjük. Így például az (I) általános képletű vegyületek hidrokloridjai előállíthatók oly módon, hogy a vegyületet alkoholban oldjuk és ezt az alkoholos oldatot a hidrogén-klorid éteres oldatának ekvivalens mennyiségével elegyítjük.

A találmány szerint előállítható (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag alkalmas savaddíciós sói nootrópikumok, vagyis alkalmasak olyan betegségek kezelésére, melyekre az agyi funkciók korlátozódása, különösen a gondolkodási folyamatok beszűkülése a jellemző, valamint alkalmasak a cerebrális öregedési folyamatok lassítására. Ezek a hatóanyagok meglepő módon lényegesen hatékonyabbak, mint az eddig ismert hasonló hatású anyagok. Kitűnő hatékonyságot mutatnak a különböző tesztekben, így például a Gibsen és Bless szerinti nátrium-nitrit-hipoxiás [J. Neurochemistry 27 (1976)] túlélési idő meghosszabbításánál, a nitrogénnel indukált hipoxiatolerancia javításánál, melynek során a vizsgálati állatokat a vizsgált készítmény adagolása előtt tiszta nitrogénnel lélegeztettük és a belégzés és az elektroenkefalográf elektromos semlegessége közötti időt, valamint a letalitás meghosszabodását mértük.

A találmány szerint előállított hatóanyagok igen hatékonyak voltak olyan tesztekben is, ahol közvetlenül a tanulási és gondolkodási folyamatokra gyakorolt hatást mértük, így az ismert elkerülés-tesztben.

Az ismertetett és néhány más teszt eredményei azt mutatják, hogy az (I) általános képletű vegyületek csekély toxicitás mellett igen erős, az ismert vegyületekkel nem biztosítható hatásprofilal rendelkeznek.

Az (I) általános képletű piperazinon származékok tehát a humángyógyászatban felhasználhatók olyan gyógyászati készítmények formájában, melyek aktív anyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet, annak savaddíciós sóját vagy ezek keverékét tartalmazza a szokásos gyógyászati segéd- és hordozóanyagok mellett.

Alkalmas hordozóanyagok például a víz, növényi olajok, keményítő, zselatin, tejcukor, magnézium-sztearát, gyanták, vazelin. Ada-

lékanyagként alkalmazhatók térhálósítóanyagok, stabilizálószeresek és más ismert segédanyagok.

A gyógyászati készítmények alkalmazhatók például tableta, kapszula, vizes vagy olajos oldat vagy szuszpenzió, emulzió, injekciálható vizes vagy olajos oldat vagy szuszpenzió, diszpergálható por vagy aeroszol-készítmény formájában. Ezek a gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyületek mellett tartalmazhatnak más gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyagokat, így például átverésgátló anyagokat, így Dihydroergocristint, Nicergolint, Buphenint, nikotinsavat vagy észtereit, piridil-karbinolt, benciklánt, cinnarizint, Naftidrofurylt, Rausinsint és vinkamint; pozitív inotróp vegyületeket, így digoxint, acetil-digoxint, metil-digoxint és lanato-glükozidokat; koronárdilatátorokat, így Carbocromént, Dipirydamolt, Nifedipint vagy Perhexilint; antianginás vegyületeket, így izoszorbid-dinitrátot, izoszorbid-monomonitrátot, glicerol-trinitrátot, Molsidomint vagy Verapamilt; β -blokkolókat, így Propranololt, Oxprenololt, Atenololt, Metoprololt vagy Penbutololt, valamint oogen-metabolikus anyagokat, így Pirilint. Ezenkívül a vegyületek kombinálhatók más nootróp hatású anyagokkal, így például piracetámmal.

A következő példák közelebbről megvilágítják a találmány szerinti eljárást. A reakciókörülmények, a redukáló, alkilező- és acilezőszerek a technika állása és a szabadalmi igénypontok, míg a felhasználást 5,6-dihidro-2(1H)-pirazinonok a szabadalmi igénypontok keretein belül változtathatók.

1 példa

3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-on

23,4 g (0,1 mól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont 230 ml etanolban oldunk és katalizátorként Raney-nikkelt használva 40-60 °C hőmérséklet és 50 bar nyomás mellett hidrogénnel telítésig hidrogénezzük. Ezután a katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban lepároljuk és a maradékot éterrel elkeverjük.

Kitermelés: 22,9 g (az elméleti 97,8%-a), mól-súly: 236, olvadáspont: 124-126 °C.

Ha 23,4 g 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinon helyett 17,4 g 3-fenil-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont használunk, úgy 95%-os kitermeléssel 3-fenil-piperazinil-2-ont kapunk, melynek olvadáspontja 115-117 °C.

2. példa

3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-benzil-piperazin-2-on

47,2 g (0,2 mól) 1. példa szerint előállított 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-ont 500 ml klór-benzolban 27,8 g (0,22 mól) benzil-kloriddal és 23,3 g (0,22 mól) nátrium-karbonáttal 12 órán keresztül visszafolyatás közben forralunk.

Lehűlés után a reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot metilén-kloridban felvesszük, az oldatot vízzel alaposan kirázzuk, a metilén-kloridot lepároljuk. A maradékot kevés éterrel elkeverjük, ismét leszűrjük és a szűrési maradékot szárítjuk.

Kitermelés: 44 g (mintegy az elméleti 67,5%-a), molsúly 326, olvadáspont 167-168 °C.

Ha az anyagot kevés alkoholban oldjuk és hidrogén-kloriddal telített étert adunk hozzá, kapjuk a klórhidráttal, melynek olvadáspontja: 231-234 °C.

3. példa

3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-acetil-piperazin-2-on

23,6 g (0,1 mól) 1. példa szerint előállított 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-ont 100 ml ecetsavanhidridben felvesszük.

Az exoterm reakció lejátszódása után a reakcióelegyet további 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, vákuumban bepároljuk, a maradékot először vizes ammónia-oldattal, majd vízzel mossuk és metilén-kloridban felvesszük. Az oldat szárítása után vákuumban bepároljuk, a maradékot kevés éterrel elkeverjük és leszűrjük.

Kitermelés: 20,1 g (az elméleti 72,3%-a), molsúly: 278, olvadáspont: 169-170 °C.

4. példa

3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-karbamoil-piperazin-2-on

23,6 g (0,1 mól) 1. példa szerint előállított 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-ont 250 ml vízben és 10 ml (0,1 mól) 10 n sósavban elkeverünk és 8,1 g (0,1 mól), 20 ml vízben feloldott kálium-cianátot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 8 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd leszűrjük. A szűrési maradékot vízzel mossuk és 150 ml etanollal felfőzzük, ismét lehűtjük, ismét leszűrjük és szárítjuk.

Kitermelés: 20 g (az elméleti 78,7%-a), molsúly: 254, olvadáspont: 196-199 °C.

5. példa

3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-formil-piperazin-2-on

23,6 g (0,1 mól) 1. példa szerint előállított 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-ont 150 ml hangyasav-metilészterrel melegítünk egy autoklávban 3 órán keresztül 110 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot éterrel elkeverjük, leszűrjük és szárítjuk.

Kitermelés: 24 g (az elméleti 91%-a), molsúly: 264, olvadáspont: 125-127 °C.

6. példa

3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-metoxi-karbonil-metil-piperazin-2-on

23,6 g (0,1 mól) 1. példa szerint előállított 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-ont és 12 g klór-ecetsav-metilésztert 150 ml klór-benzolban 11,7 g (0,11 mól) nátrium-karbonát jelenlétében 12 órán keresztül visszafolyatás közben forralunk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, víz/metilén-klorid elegyben felvesszük, a szerves réteget elválasztjuk, bepároljuk, a maradékot éterrel elkeverjük és leszűrjük.

Kitermelés: 19,7 g (mintegy az elméleti 64%-a) molsúly: 306, olvadáspont: 116-118 °C.

6a. példa

3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-karbamoil-metil-piperazin-2-on-hidroklorid

23,6 g (0,1 mól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-ont (1. példa) és 10,5 g α -klór-acetamidot 150 ml klór-benzolban 11,7 g (0,11 mól) nátriumkarbonát jelenlétében 12 órán keresztül visszafolyatás közben forralunk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, víz/metilénklorid elegyben felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk, bepároljuk, a maradékot éterrel elkeverjük, szűrjük, majd 50 ml éterrel és 20 ml etanollal mossuk. Így 17,0 g cím szerinti terméket kapunk (mintegy az elméleti 58%-a; molsúly 293), melynek olvadáspontja 230-231 °C.

7. példa

3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-aminoacetyl-piperazin-2-on-hidroklorid

23,6 g (0,1 mól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-on 150 ml kloroformban felvett oldatához öt részletben 15,6 g (0,12 mól) aminoacetyl-klorid-hidroklorid 50 ml kloroformban felvett szuszpenzióját adagoljuk. A reakcióelegyet 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hűtés közben 20-25 °C hőmérsékleten 28,3 g (2,8 mól) trietilamin 60 ml kloroformban felvett oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejezése

után a reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot vizes káliumkarbonát oldatban felveszük és az oldatot etilacetáttal kirázzuk. Az etilacetátos oldatot hamuissal szárítjuk, majd szűrjük. A tiszta oldatot száraz sósav gázzal telítjük. A kivált terméket szűrjük, etilacetáttal mossuk és szárítjuk. Így 17,5 g cím szerinti terméket kapunk (az elméleti 53%-a), melynek olvadáspontja 140 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{14}H_{19}N_3O_4Cl$ képletre
számolt: C 50,9% H 6,1% N 12,7%
O 19,4% Cl 10,7%
talált: C 48,6% H 6,5% N 12,0%
O 22,7% Cl 10,0%

NMR: $NHC=O$ (1H, 8,2 ppm), aromás H (3H, 7 ppm), CHN (1H, 4 ppm), $NCH_2C=O$ (2H, 3,9 ppm), CH_2N (4H, 2,6–3,6 ppm), CH_3 (6H, 3,8 ppm).

Ha el akarjuk kerülni az aminoacetilklorid-hidroklorid használatát, akkor célszerűen úgy járunk el, hogy első lépésben olyan, az R² helyén (III) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet állítunk elő, amelyben R² klóratomot jelent, és ezt a vegyületet a megfelelő aminnal reagáltatjuk:

23,6 g (0,1 mól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-ont (1. példa), 150 ml kloroformot és 10,1 g trietilamint hűtés közben 11,5 g (0,1 mól) klór-acetilklorid 50 ml kloroformban felvett oldatával elegyítünk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot vizes káliumkarbonát oldattal felveszük, és az oldatot etilacetáttal kirázzuk. Az etilacetát ledesztillálása után 17,5 g 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-klór-acetil-piperazin-2-on-hidrokloridot kapunk (az elméleti 56%-a), melynek olvadáspontja 102–106 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{17}N_2O_4Cl$ képletre (312,5)
számolt: C 53,8% H 5,5% N 8,9%
O 20,5% Cl 11,4%
talált: C 54,4% H 5,8% N 8,8%
O 20,0% Cl 11,0%

NMR: $NHC=O$ (1H, 8,2 ppm), aromás H (3H, 7 ppm), CHN (1H, 4 ppm), CH_2Cl (2H, 4 ppm), CH_3O (6H, 3,8 ppm), CH_2N (4H, 2,6–3,6 ppm).

7,5 g fenti módon előállított 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-klór-acetil-piperazin-2-ont, 400 ml metanolt és 20 ml folyékony ammóniát 12 órán keresztül autoklávban 80–90 °C hőmérsékleten melegítünk. Lehűlés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot kevés metanolban oldjuk, szűrjük és ismét bepároljuk. Így 5,8 g 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-aminoacetyl-piperazin-2-on-hidrokloridot kapunk (az elméleti 73%-a), melynek olvadáspontja 140 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{14}H_{20}N_3O_4Cl$ képletre
számolt: C 50,9% H 6,1% N 12,7%

O 19,4% Cl 10,7%
talált: C 49,0% H 6,4% N 12,2%
O 21,3% Cl 10,2%.

NMR: $NHC=O$ (1H, 8,2 ppm), aromás H (3H, 7 ppm), CHN (1H, 4 ppm), $NCH_2C=O$ (2H, 3,9 ppm), CH_3O (6H, 3,8 ppm), CH_2N (4H, 2,6–3,6 ppm).

8. példa

3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-morfolinoacetyl-piperazin-2-on

23,6 g (0,1 mól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-on 150 ml kloroformban felvett oldatához 24,0 g (0,12 mól) morfolino-acetyl-klorid-hidroklorid 50 ml kloroformban felvett szuszpenzióját adagoljuk öt részletben. A reakcióelegyet 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hűtés közben 20–25 °C hőmérsékleten 28,3 g (2,8 mól) trietilamin 60 ml kloroformban felvett oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot vizes káliumkarbonát oldatban felveszük, az oldatot etilacetáttal kirázzuk. Az etilacetátos oldatot hamuissal szárítjuk és szűrjük. A tiszta oldatba száraz sósav gázt vezetünk. A kiváló terméket szűrjük, etilacetáttal mossuk, szárítjuk, majd 1 órán keresztül vizes káliumkarbonát oldattal kevertetjük. A kapott szuszpenziót metilénkloriddal kirázzuk, a szerves fázist elválasztjuk és a metilénkloridot elpároljuk. Így 24 g cím szerinti terméket kapunk (az elméleti 66%-a), melynek olvadáspontja 136–137 °C.

9. példa

1-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-benzil-piperazin-2-on

32,6 g (0,1 mól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-benzil-piperazin-2-ont (lásd a 2. példát) 150 ml dimetil-szulfoxidban oldunk, 12,3 g (0,11 mól) kálium-terc-butiláttal 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hűtés közben 15,6 g (0,11 mól) metil-jodiddal elegyítjük. Egy óra múlva a dimetil-szulfoxidot vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel elegyítjük, meglúgosítjuk és etilacetáttal kirázzuk. A szerves fázis elválasztása és az oldószer ledesztillálása után a vegyület sűrű olaj formájában marad vissza. Kitermelés 35,4 g.

Izopropanolban oldva és ekvivalens mennyiségű naftalin-1,5-diszulfonsavval elegyítve kapjuk a naftalin-diszulfonátot, melynek olvadáspontja 162–165 °C.

10. példa

1-karbamoil-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-benzil-piperazin-2-on

40 g (0,12 mól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-benzil-piperazin-2-ont (2. példa) hozzáadunk 20 g (0,18 mól) kálium-terc-butilát 250 ml dimetil-szulfoxidban felvett oldatához. A reakcióelegyet 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hozzáadunk 16,8 g klór-acetamidot és 6 órán keresztül 40-50 °C közötti hőmérsékleten kevertetjük. Ezután a dimetilszulfoxidot vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot vizes kálium-karbonát oldattal felvesszük, és etilacetáttal kirázzuk. A szerves fázis elválasztása után az etilacetátot ledesztilláljuk. Így 43,5 g sűrű olajat kapunk. Ezt éterrel eldörzsöljük és szűrjük. Így 25 g nyersteget kapunk, melyet 175 ml etanolból átkristályosítunk. Végtermékként 17 g cím szerinti vegyületet kapunk (az elméleti 37%-a); mólsúly 382. olvadáspont: 206-208 °C.

11. példa

1-karbamoil-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-on-tartarát

6,5 g (0,02 mól) 1-karbamoil-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-benzil-piperazin-2-ont (lásd a 10. példát) 80 ml jégcetben oldunk és szobahőmérsékleten palládium-szén katalizátor jelenlétében telítésig hidrogénezünk. Ezután a reakcióelegyet a katalizátortól megszabadítjuk, vákuumban bepároljuk, a maradékot vizes kálium-karbonát oldattal megfogósítjuk, a kiváló olajat dimetoxi-etánban oldjuk és az 1-karbamoil-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-2-ont borkősav hozzáadásával tartarátos formájában kicsapjuk. Kitermelés: 3,4 g (mintegy az elméleti 38%-a), mólsúly: 443.

12. példa

1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il-karbonil-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-benzil-piperazin-2-on-szulfát

40 g (0,12 mól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-benzil-piperazin-2-ont (2. példa) hozzáadunk 20 g (0,18 mól) kálium-terc-butilát 250 ml dimetilszulfoxidban felvett oldatához. A reakcióelegyet 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hozzáadunk 48,4 g 1-(α -klór-acetil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazint, és 6 órán keresztül 40-50 °C hőmérsékleten kevertetjük. A dimetilszulfoxidot vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot

vizes káliumkarbonát oldattal felvesszük és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, és az etil-acetátot ledesztillálva 43,5 g sűrű olajat kapunk. Ezt kevés etanolban oldjuk, és 1,7 g kénsav etanolos oldatának hozzáadásával kicsapjuk a cím szerinti szulfátot. Ezt szűrjük és éterrel mossuk. Így 27,5 g végterméket kapunk (az elméleti 41%-a; a bázis mólsúlya 558), melynek olvadáspontja 215-217 °C.

Ha 1-(α -klór-acetil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin helyett 43,0 g 1-(α -klór-acetil)-4-fenil-piperazint használunk, úgy 51%-os kitermeléssel 1-(4-fenil-piperazin-1-il-karbonil-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-benzil-piperazin-2-on-szulfátot kapunk, amelynek olvadáspontja 210-212 °C.

13. példa

3-(4-fluor-fenil)-piperazin-2-on

24 g (0,125 mól) 3-(4-fluor-fenil)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont az 1. példában leírt módon hidrogénezünk, majd feldolgozzuk és ecetsav-etilészterből átkristályosítjuk. Kitermelés: 15 g (az elméleti 61,8%-a), mólsúly: 194, olvadáspont: 105-108 °C.

14. példa

3-(4-fluor-fenil)-4-benzil-piperazin-2-on

25 g (0,129 mól) 13. példa szerint előállított 3-(4-fluor-fenil)-piperazin-2-ont a 2. példában ismertetett módon 18,1 g (0,143 mól) benzil-kloriddal alkilezünk. Kitermelés: 24,3 g (az elméleti 66,3%-a), mólsúly: 284, olvadáspont: 170-172 °C.

15. példa

3-(4-fluor-fenil)-4-formil-piperazin-2-on

10 g (0,051 mól) 13. példa szerint előállított 3-(4-fluor-fenil)-piperazin-2-ont az 5. példában leírt módon hangyasav-metilészterrel acilezünk. Kitermelés: 6 g (az elméleti 53%-a), mólsúly: 222, olvadáspont: 120-123 °C.

Abban az esetben, ha acilezőszerként ecetsav-anhidridet használunk a 3. példában ismertetett módon, akkor 3-(4-fluor-fenil)-4-acetil-piperazin-2-ont kapunk. Kitermelés: az elméleti 57%-a, mólsúly: 236, olvadáspont: 139-140 °C.

16. példa

3-(2-tienil)-piperazin-2-on

22,2 g (0,123 mól) 3-(2-tienil)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont az 1. példában leírt módon hidrogénezünk és feldolgozunk.
Kitermelés: 17 g 3-(2-tienil)-piperazin-2-on (az elméleti 75,9%-a), molsúly: 182, olvadáspont: 118 °C.

17. példa

3-(2-tienil)-4-formil-piperazin-2-on

9,1 g (0,05 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-on (16. példa) az 5. példában leírt módon hangyasav-metilészterrel reagáltatunk.
Kitermelés: 8 g 3-(2-tienil)-4-formil-piperazin-2-on (az elméleti 76%-a), molsúly: 210, olvadáspont: 127-129 °C.

A 3. példában leírtakkal analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek a megfelelő acilezőszer segítségével:

Acilezőszerként ecetsavanhidridet használva állítható elő a

3-(2-tienil)-4-acetil-piperazin-2-on,
Kitermelés: az elméleti 81%-a, olvadáspont: 144-146 °C.

Acilezőszerként nikotinsav-anhidridet használva állítható elő a

3-(2-tienil)-4-nikotinoil-piperazin-2-on,
Kitermelés: az elméleti 71%-a, olvadáspont: 240-241 °C (hidroklorid).

Acilezőszerként 3,4,5-trimetoxi-benzoil-kloridot használva állítható elő a

3-(2-tienil)-4-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-piperazin-2-on,
Kitermelés: az elméleti 63%-a, olvadáspont: 164-165 °C.

Acilezőszerként 4-nitro-benzoil-kloridot használva állítható elő a

3-(2-tienil)-4-(4-nitro-benzoil)-piperazin-2-on,
Kitermelés: az elméleti 83%-a, olvadáspont: 204 °C.

Benzoilklorid alkalmazásával 3-(2-tienil)-4-benzoil-piperazin-2-ont kapunk.

Kitermelés: az elméleti 85%-a, olvadáspont 200-203 °C (klór-hidrátt).

18. példa

1-etojikarbonil-metil-3-(2-tienil)-4-acetil-piperazin-2-on

12 g (0,053 mól) 3-(2-tienil)-4-acetil-piperazin-2-ont; előállítás a 17. példa szerint, 6,6 g (0,059 mól) kálium-terc-butilláttal kevertetünk 100 ml dimetil-szulfoxidban. Ezután 10 ml dimetil-szulfoxidot vákuumban ledesztillálunk, majd szobahőmérsékleten 6,4 g (0,059 mól) klór-acetsav-etilésztert csepegtetünk hozzá és 12 órán keresztül kevertetjük. A dimetil-szulfoxidot vákuumban lepároljuk, a maradékot vízzel elkeverjük, etilacetáttal felvesszük és a szerves fázist elválasztjuk.

Az etilacetát ledesztillálása után 13,8 g cím szerinti terméket kapunk sűrű olaj formájában.

Kitermelés: az elméleti 88%-a.

5 Elemanalízis: $C_{14}H_{18}N_2O_4S$ összehépletre (molsúly: 310,31):

számolt: C 54,2%; H 5,85%; N 9,03%;
O 20,6%; S 10,3%;

talált: C 53,0%; H 5,60%; N 9,20%;
O 21,8%; S 10,4%.

1H -NMR: δ 6,8-7,3 (3H, aromás H), 5,7 és 5,9 (1H, CHN), 3-6 (8H, CH_2), 2 (3H, CH_3CO).

19. példa

1-karbamoil-metil-3-(2-tienil)-4-acetil-piperazin-2-on

11,2 g (0,05 mól) 3-(2-tienil)-4-acetil-piperazin-2-ont hozzáadunk 10 g kálium-terc-butillát 125 ml dimetil-szulfoxidban felvett oldatához. A reakcióelegyet 15 percen keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd hozzáadunk 7,0 g klóracetamidot és 6 órán keresztül 40-50 °C hőmérsékleten kevertetjük. A dimetilszulfidot vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vizes káliumkarbonát oldattal felvesszük és etilacetáttal kirázzuk. A szerves fázis elválasztása után és az etilacetát ledesztillálása után 30 g sűrű olajat kapunk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, majd szűrés után 15 g nyersterméket kapunk, amelyet etanolból átkristályosítunk. Így 7,2 g cím szerinti terméket kapunk (az elméleti 51%-a; molsúly 281). Olvadáspont: 162-165 °C.

20. példa

3-(2-tienil)-4-aminokarbonil-piperazin-2-on

9,1 g (0,05 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-ont, előállítva a 16. példa szerint, a 4. példában ismertetett módon kálium-cianáttal reagáltatunk és feldolgozzuk.

Kitermelés: 8,8 g (az elméleti 78%-a), molsúly 225, olvadáspont: 219-222 °C.

21. példa

3-(2-tienil)-4-klór-acetil-piperazin-2-on

18,2 g (0,1 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-on, előállítva a 16. példa szerint, 150 ml kloroformban oldunk és 11,1 g (0,11 mól) trietil-aminnal és 12,4 g (0,11 mól) klór-acetil-kloriddal elegyítjük. A reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel és etilacetáttal elkeverjük. Az etilace-

tátos oldatot leválasztjuk, szárítjuk és vákuumban pároljuk.

Kitermelés: 19,7 g (az elméleti 76%-a), mólsúly 259, sűrű olaj.

22. példa

3-(2-tienil)-4-aminoacetil-piperazin-2-on

18,2 g (0,1 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-on 150 ml kloroformban felvett oldatához 5 részletben 24,0 g (0,12 mól) amino-acetil-klorid-hidroklorid 50 ml kloroformban felvett szuszpenzióját adagoljuk. A reakcióelegyet 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hűtés közben 20–25 °C hőmérsékleten 28,3 g (2,8 mól) trietil-amin 60 ml kloroformban felvett oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot vizes káliumkarbonát oldatban felvesszük, és etilacetáttal kirázzuk. Az etilacetátos oldatot hamuzsírrel szárítjuk és szűrjük. A tiszta oldatot száraz sósav gázzal telítjük. A kiváló terméket szűrjük, etilacetáttal mossuk és szárítjuk.

Igy 11,9 g (az elméleti 43%-a) 3-(2-tienil)-4-amino-acetil-piperazin-2-ont kapunk. Sósavas só formájában.

A terméket 100 ml 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatban 12 órán keresztül 25–30 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd ismét leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így 9,7 g (az elméleti 40,5%-a) szabad bázist kapunk, amelynek olvadáspontja 130 °C (bomlik).

Ha aminoacetil-klorid-hidroklorid helyett 24 g morfolino-acetil-klorid-hidrokloridot használunk, úgy 63%-os kitermeléssel 3-(2-tienil)-4-(morfolino-metil-karbonil)-piperazin-2-ont kapunk, amelynek olvadáspontja 144–146 °C.

23. példa

3-(2-tienil)-4-(3-klór-fenil-amino-karbonil)-piperazin-2-on

5,5 g (0,03 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-ont, előállítva a 16. példa szerint, 60 ml metilén-kloridban oldunk és 4,6 g (0,03 mól) 3-klór-fenil-izocianát 20 ml metilén-kloridos oldatát csepegtetjük hozzá, majd 5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük.

A kicsapódó reakcióterméket leszűrjük, metilénkloriddal mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 8,2 g (az elméleti 81%-a), mólsúly: 335,5, olvadáspont: 173–175 °C.

Ha 4,6 g 3-klór-fenil-izocianát helyett 3,6 g fenil-izocianátot használunk, úgy 87%-os kitermeléssel 3-(2-tienil)-4-fenil-amino-

karbonil-piperazin-2-ont kapunk, melynek olvadáspontja 147–150 °C.

5

24. példa

3-(2-tienil)-4-metoxi-karbonil-metil-piperazin-2-on

10

18,2 g (0,1 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-ont, előállítva a 16. példa szerint, a 6. példában leírt módon klór-ecetsav-metilészterrel reagáltatunk és feldolgozunk.

15

Kitermelés: 18,6 g (az elméleti 73%-a), mólsúly: 254, olvadáspont: 119–123 °C.

25. példa

20

3-(2-tienil)-4-karbamoil-metil-piperazin-2-on

25

18,2 g (0,1 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-ont és 12,0 g α -klór-acetamidot 150 ml klórbenzolban 23 g nátriumkarbonát jelenlétében 12 órán keresztül visszafolyatás közben forralunk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, víz/metilénklorid elegyben felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk, bepároljuk, és a maradékot éterrel elkeverjük. Az éteres oldatot hamuzsírrel szárítjuk, szűrjük és 0,15 mól éteres sósavval elegyítjük. A kapott csapadékot szűrjük, éterrel mossuk, 2 órán keresztül 100 ml 2 N szóda-oldattal kevertetjük, és a kapott szuszpenziót ismét szűrjük. Kevés etanolból végzett átkristályosítással 14,6 g 3-(2-tienil)-4-karbamoil-metil-piperazin-2-ont kapunk (az elméleti 65%-a), amelynek olvadáspontja 215–217 °C.

40

Ha α -klóracetamid helyett 18,3 g α -klór-acetil-morfolint használunk, úgy 19,2 g 3-(2-tienil)-4-morfolino-karbonilmetil-piperazin-2-ont kapunk (az elméleti 62%-a), amelynek olvadáspontja 190–193 °C.

45

26. példa

50

3-(2-tienil)-4-dimetil-amino-szulfonil-piperazin-2-on

55

9,1 g (0,05 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-ont előállítva a 16. példa szerint, 6,1 g (0,06 mól) trietil-amin 100 ml kloroformos oldatával elegyítjük és lassan 8,6 g (0,06 mól) dimetil-amino-szulfonsav-kloridot csepegtetünk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel elkeverjük és ecetészterrel kirázzuk. Az ecetészteres fázist leválasztjuk és az ecetésztert lelesztilláljuk, majd a maradékot etanolból átkristályosítjuk.

60

Kitermelés: 9,7 g (az elméleti 67%-a), mólsúly: 289, olvadáspont: 134–136 °C.

65

27. példa

3-(2-tienil)-4-hidroxi-etil-piperazin-2-on-tartarát

18,2 g (0,1 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-on-t, előállítva a 16. példa szerint, 180 ml etanolban 13,2 g (0,3 mól) etilén-oxiddal kevertetünk autoklávban 60 °C hőmérsékleten 24 órán keresztül. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot ecetészterben oldjuk és borkósav forró ecetészteres oldatával elegyítjük. A kiváló tartarátot leszűrjük, ecetészterrel mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 28 g (mintegy az elméleti 74%-a), molsúly: 376, olvadáspont: 60-63 °C.

28. példa

3-(2-tienil)-4-(4'-klór-fenoximetil-karbonil-oxi-etil)-piperazin-2-on-hidroklorid

18,2 g (0,1 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-on-t és 27,4 g 4-klór-fenoxi-acetil-oxi-etil-kloridot 150 ml klórbenzolban 23 g nátrium-karbonát jelenlétében 12 órán keresztül visszafolyatás közben forralunk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, víz/metilénklorid elegyében felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk és bepároljuk. A maradékot etilacetáttal kirázzuk. Az etilacetátos fázist nátriumsulfáton szárítjuk, majd éteres sósavval hidroklorid formájában kicsapjuk a végterméket. Így 12,5 g cím szerinti terméket kapunk (az elméleti 29%-a); molsúly 431, amelynek olvadáspontja 211-213 °C.

Ha 27,4 g 4-klór-fenoxi-acetil-oxi-etil-klorid helyett 23,6 g fenoxi-acetil-oxi-etil-kloridot használunk, úgy 71%-os kitermeléssel 3-(2-tienil)-4-(fenoxi-metil-karbonil-oxi-etil)-piperazin-2-on-hidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 217-219 °C.

29. példa

3-(2-tienil)-4-benzil-piperazin-2-on

54,6 g (0,3 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2-on-t, előállítva a 16. példa szerint, a 2. példában ismertetett módon 41,7 g (0,33 mól) benzil-kloriddal reagáltatunk. Kitermelés: 61,7 g (mintegy az elméleti 75,6%-a), molsúly: 272, olvadáspont: 161 °C (bomlás).

A megfelelő szubsztituált benzil-klorid felhasználásával analóg módon állíthatók elő: 3-(2-tienil)-4-(4-klór-benzil)-piperazin-2-on, kitermelés: az elméleti 78%-a, olvadáspont: 191-193 °C,

3-(2-tienil)-4-(2-klór-benzil)-piperazin-2-on,

kitermelés: az elméleti 70%-a, olvadáspont: 156 °C,

3-(2-tienil)-4-(3,4-diklór-benzil)-piperazin-2-on,

kitermelés: az elméleti 80%-a, olvadáspont: 127 °C,

3-(2-tienil)-4-(4-metoxi-benzil)-piperazin-2-on,

kitermelés: az elméleti 80%-a, olvadáspont: 216-218 °C.

Ha analóg módon alkilezőszerként 3,4-dimetoxi-fenetil-bromidot használunk, kapjuk az alábbi vegyületet:

3-(2-tienil)-4-(3,4-dimetoxi-fenetil)-piperazin-2-on,

kitermelés: az elméleti 68%-a, olvadáspont: 261-262 °C, (naftalin-1,5-diszulfonát).

30. példa

3-(3-indolil)-piperazin-2-on

21,3 g (0,1 mól) 3-(3-indolil)-5,6-dihidro-2-(1H)-pirazinont az 1. példában leírt módon hidrogenezünk.

Kitermelés 18 g (mintegy az elméleti 84%-a), molsúly: 215, olvadáspont: 152-155 °C.

31. példa

3-(3-indolil)-4-formil-piperazin-2-on

21,5 g (0,1 mól) 3-(3-indolil)-piperazin-2-on-t (30. példa) az 5. példában leírt módon hangyasav-metilészterrel formilezünk.

Kitermelés: 19,5 g (az elméleti 80%-a), molsúly: 243, olvadáspont: 260-262 °C.

32. példa

3-(3-indolil)-4-benzil-piperazin-2-on

21,5 g (0,1 mól) 3-(3-indolil)-piperazin-2-on-t, előállítva a 30. példa szerint, a 2. példában leírt módon benzil-kloriddal alkilezünk.

Kitermelés: 27 g (mintegy az elméleti 88%-a), molsúly: 305, olvadáspont: 232-234 °C.

33. példa

3-(1-metil-indolil-3)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinon

240 g (4 mól) 1,2-diamino-etánt 4000 ml etanolban oldunk és szobahőmérsékleten 462 g (2 mól) 1-metil-indolil-3-glioxilsav-etilésztert csepegtetünk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 2 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten

melegítjük. Az etanol lepárlása után a maradékot 5 liter vízzel elkeverjük és koncentrált sósavval pH=1-ig savanyítjuk. Az oldhatatlan melléktermékeket leszűrjük, a savas szűrletet meglúgosítjuk és a kiváló csapadékot leszűrjük.

Kitermelés: 335 g (mintegy az elméleti 73,8%-a), mólsúly: 227, olvadáspont: 176-179 °C.

34. példa

3-(1-metil-indolil-3)-piperazin-2-on

22,7 g (0,1 mól) 3-(1-metil-indolil-3)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont, előállítva a 33. példa szerint, az 1. példában leírt módon hidrogénezünk.

Kitermelés: 19,4 g (mintegy az elméleti 85%-a), mólsúly: 229, olvadáspont: 163-166 °C.

35. példa

3-(1-metil-indolil-3)-4-formil-piperazin-2-on

22,9 g (0,1 mól) 3-(1-metil-indolil-3)-piperazin-2-ont, előállítva a 34. példa szerint, az 5. példában ismertetett módon hangyasav-metilészterrel reagáltatunk.

Kitermelés: 19 g (mintegy az elméleti 78%-a), mólsúly: 243, olvadáspont: 216-218 °C.

36. példa

3-(1-metil-indolil-3)-4-[3-(2-etoxi-fenil)-2-hidroxi-propil-1]-piperazin-2-on

11,5 g (0,05 mól) 3-(1-metil-indolil-3)-piperazin-2-ont, előállítva a 34. példa szerint, 100 ml izoamil-alkoholban oldunk, 9,7 g (0,05 mól) 3-(2-etoxi-fenoxi)-1,2-epoxi-propánt

adunk hozzá és 5 órán keresztül 120 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban lepároljuk, a maradékot ecetészterben oldjuk és éteres sósav hozzáadásával hidrokloridként kicsapjuk. A terméket leszűrjük és szárítjuk.

Kitermelés: 16 g (az elméleti 72%-a), mólsúly: 441,5, olvadáspont: 148-151 °C.

37. példa

3-[1-(4-klór-benzil)-indolil-3]-piperazin-2-on

164 g (0,68 mól) 1-(4-klór-benzil)-indolil-3-oxidet oldunk és 119 g (0,935 mól) oxalil-kloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 8 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd leszűrjük és a maradékot 60 °C hőmérsékleten 800 ml etanolban

oldjuk. Bepárlás és szűrés után a szűrési maradékot izopropanolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 162,2 g (mintegy az elméleti 70%-a) 1-(4-klór-benzil-indolil)-3-glioxilsav-etilészter, mólsúly: 341, olvadáspont: 123-125 °C.

136,4 g (0,4 mól) fent előállított 1-(4-klór-benzil)-indolil-3-glioxilsav-etilésztert a 33. példában ismertetett módon etilén-diaminnal reagáltatunk és feldolgozunk. Ily módon 93 g (mintegy az elméleti 77%-a) 3-[1-(4-klór-benzil)-indolil-3]-5,6-dihidro-2(1H)-piperazinont kapunk, melynek olvadáspontja: 185-186 °C.

90 g fenti terméket az 1. példában leírt módon hidrogénezünk és feldolgozunk. Ily módon 74 g (az elméleti 82%-a) 3-[1-(4-klór-benzil)-indolil-3]-piperazin-2-ont kapunk, melynek olvadáspontja: 195 °C.

38. példa

3-[1-(2-klór-benzil)-indolil-3]-piperazin-2-on

A 37. példával analóg módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként azonos mennyiségű 1-(2-klór-benzil)-indolil-3-oxidet használunk.

Az összkitermelés: az elméleti 45%-a, olvadáspont: 181 °C.

39. példa

35

3-(2-fenil-indolil-3)-piperazin-2-on

A terméket a 3-(2-fenil-indolil-3)-5,6-dihidro-2(1H)-piperazinon hidrogénezésével kapjuk 82%-os kitermeléssel. Olvadáspont: 165 °C (bomlás).

A kiindulási anyagként használt 3-(2-fenil-indolil-3)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont 2-fenil-indolil-3-glioxilsav-etilészterből és etilén-diaminból kiindulva állítjuk elő a 33. példában leírt módon.

Kitermelés: az elméleti 76%-a, olvadáspont: 300 °C.

Az átalakításhoz szükséges 2-fenil-indolil-3-glioxilsav-etilészter 2-fenil-indolil-3-oxidből és etanolból állítható elő a 37. példában leírt módon.

Kitermelés: az elméleti 72%-a, olvadáspont: 174-176 °C.

40. példa

1-metil-3-(1-metil-indolil-3)-4-formil-piperazin-2-on

14 g (0,058 mól) 1-metil-3-(1-metil-indolil-3)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont 200 ml metanolban oldunk, 6,6 g (0,17 mól) nátriumbór-hidriddel elegyítjük és 20 órán keresztül

túl 60 °C hőmérsékleten kevertetjük. A metanol lepárlása után visszamaradó anyagot 200 ml hangyasav-metilészterrel autoklávban melegítjük 10 órán keresztül 100–110 °C hőmérsékleten, végül bepároljuk. A visszamaradó anyagot glikol-mono-metil-éter/etanol elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 11 g (mintegy az elméleti 70%-a), molsúly: 271, olvadáspont: 163–165 °C.

A kiindulási anyagként használt 1-metil-3-(1-metil-indolil-3)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinon az alábbiak szerint állítható elő:

45,5 g (0,2 mól) 3-(1-metil-indolil-3)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont, előállítva a 33. példa szerint, 400 ml dimetil-formamidban oldunk, 5,3 g (0,22 mól) nátrium-hidridet adunk hozzá és 4 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertetjük, 27,8 g (0,22 mól) dimetil-szulfátot csepegtetünk hozzá és 20 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertetjük. A vízzel történő hígítás hatására kicsapódó anyagot metanolból átkristályosítjuk. Kitermelés: 22 g (mintegy az elméleti 46%-a), molsúly: 241, olvadáspont: 165–168 °C.

41. példa

3-(1-metil-5-metoxi-indolil-3)-piperazin-2-on

A vegyület a 3-(1-metil-5-metoxi-indolil-3)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinon 1. példában leírt módon történő hidrogénezésével állítható elő.

Kitermelés: az elméleti 78%-a, olvadáspont: 155–157 °C.

Az előállításához szükséges kiindulási anyag az alábbiak szerint állítható elő:

13,1 g (0,05 mól) 1-metil-5-metoxi-indolil-3-glioxilsav-etilésztert a 33. példában leírt módon 15 g (0,25 mól) 1,2-diamino-etánnal reagáltatunk.

Kitermelés: 8 g (mintegy az elméleti 62%-a), molsúly: 257, olvadáspont: 225–227 °C.

A szükséges 1-metil-5-metoxi-indolil-3-glioxilsav-etilészter az alábbiak szerint állítható elő:

28 g (0,18 mól) 1-metil-5-metoxi-indolil-3-éterben 34,2 g (0,23 mól) oxalil-kloriddal elegyítünk és 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Leszűrés után a maradékot 300 ml etanolban kevertetjük 3 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük és a szűrési maradékot izopropanolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 32 g (az elméleti 68%-a), molsúly: 261, olvadáspont: 121–123 °C.

42. példa

3-(4-metoxi-fenil)-piperazin-2-on

20,4 g (0,1 mól) 3-(4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont az 1. példában leírt módon hidrogénezünk.

Kitermelés: 17,3 g (az elméleti 84%-a), molsúly: 206, olvadáspont: 140–142 °C.

43. példa

3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piperazin-2-on

55,2 g (0,414 mól) alumínium-kloridot 150 ml nitro-benzolban oldunk és hűtés közben 36,8 g (0,27 mól) oxálsav-etilészter-kloridot, majd 63 g (0,414 mól) (2-metoxi-etoxi)-benzolt csepegtetünk bele. A reakcióelegyet 10 órán keresztül kevertetjük, majd jeges vízre öntjük és éterrel kirázzuk. Elválasztás után az éteres réteget először nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk és szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlás után desztilláljuk.

Forráspont: 150 °C/0,1 mbar.

Kitermelés: 29 g 4-(2-metoxi-etoxi)-fenil-glioxilsav-etilészter (az elméleti 28%-a), molsúly: 252.

27,7 g fent előállított 4-(2-metoxi-etoxi)-fenil-glioxilsav-etilésztert a 33. példában leírt módon 1,2-diamino-etánnal reagáltatunk.

Ily módon 17 g (az elméleti 62%-a) 3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont kapunk, molsúly: 248, olvadáspont: 130–132 °C.

A kapott terméket végül az 1. példában leírt módon hidrogénezzük.

Kitermelés: 13,9 g (az elméleti 82%-a) 3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piperazin-2-on, olvadáspont: 96–97 °C.

44. példa

3-(4-dietil-amino-etoxi-fenil)-piperazin-2-on

54 g (0,28 mól) 4-hidroxi-fenil-glioxilsav-etilésztert 500 ml dimetil-formamidban oldunk, 46 g (0,336 mól) kálium-karbonátot és 45 g (0,336 mól) dietil-amino-etil-kloridot adunk hozzá és 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 3 liter vízre öntjük, ecetészterrel kirázzuk, az ecetészteres fázist elválasztjuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajos anyagot 1000 ml etanolban oldjuk és 16 g (0,26 mól) etilén-diaminnal 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel elkeverjük, ecetészterrel kirázzuk és az ecetészteres fázist ismét bepároljuk. A maradékot petroléterben elkeverve kristályos terméket kapunk.

Kitermelés: 49,5 g (az elméleti 61%-a), molsúly: 290, olvadáspont: 72–75 °C.

A kapott 3-(4-dietil-amino-etoxi-fenil)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinból 45 g-ot az 1. példában leírt módon hidrogénezünk.
Kitermelés: 35,4 g (az elméleti 79%-a), mól-súly: 292, olvadáspont: 82-83 °C.

45. példa

3-(4-dietil-amino-etoxi-fenil)-4-formil-pi- 10
perazin-2-on

29,2 g (0,1 mól) 3-(4-dietil-amino-etoxi-fenil)-piperazin-2-ont az 5. példában leírt módon hangyasav-etilészterrel főzve acile- 15
zünk és feldolgozunk. A feldolgozás után a terméket naftalin-1,4-diszulfonsav hozzáadá-sával só formájában csapjuk ki.
Kitermelés: 39,4 g (az elméleti 85%-a), olva-dáspont: 150-153 °C.

46. példa

3-(3-piridil)-piperazin-2-on 25

66 g (0,11 mól) diamino-etánt 600 ml etanolban felvesszünk és 17,9 g (0,1 mól) pi-ridil-3-glioxilsav-etilésztert csepegtetünk lassan hozzá. A reakcióelegyet 6-8 órán ke- 30
resztül kevertetjük, végül katalizátorként Raney-nikkelt használva 90 °C hőmérsékleten és 80 bar nyomáson telítésig hidrogénezzük. A katalizátor leszűrése után a reakcióelegyet 35
vákuumban szárakra pároljuk és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk.
Kitermelés: 10,9 g (az elméleti 62%-a), mól-súly: 176, olvadáspont: 150-152 °C.

47. példa

3-(2-tienil)-4-allil-piperazin-2-on 40

9,1 g (0,05 mól) 3-(2-tienil)-piperazin-2- 45
-ont, 6,7 g (0,055 mól) allil-bromidot és 7,6 g (0,055 mól) kálium-karbonátot 100 ml dimetil-formamidban 10 órán keresztül visszafolya-tás közben kevertetjük. Ezután a fel nem ol-
dott részeket leszűrjük, a szűrletet vákuum-ban bepároljuk, a maradékot vízzel elkever-
jük, etilacetáttal kirázzuk és vákuumban be-
pároljuk. A maradékot benzinnél átkristályo-
sítjuk. Így 8,3 g (az elméleti 75%-a) cím sze-
rinti vegyületet kapunk, amelynek olvadás-
pontja 60-61 °C.

Elemanalízis:

számolt: C 59,5%; H 6,3%; N 12,6%;
O 7,2%; S 14,4%;
talált: C 59,4%; H 6,7%; N 12,5%;
O 7,4%; S 14,7%.

48. példa

3-(2-tienil)-4-propargil-piperazin-2-on 65

A 47. példában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy allil-bromid helyett propargil-bromidot használunk. Így 7,5 g (az elméleti 68%-a) cím szerinti vegyü-
letet kapunk, amelynek olvadáspontja 58-59 °C (benzinnél átkristályosítva).

Elemanalízis:

számolt: C 60,0%; H 5,5%; N 12,7%;
O 7,3%; S 14,5%;
talált: C 59,9%; H 5,7%; N 12,8%;
O 7,1%; S 14,4%.

49. példa

3-(2-furil)-piperazin-2-on

16,4 g (1 mól) 3-(2-furil)-5,6-dihidro-2-
-(1H)-pirazinont 600 ml etanolban oldunk és hidrogénező katalizátor (Raney-nikkel vagy palládium/azén) jelenlétében visszafolyatás közben telítésig hidrogénezzük. Ezután a ka-
talizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot izopropanolból át-
kristályosítjuk. Így 123 g (az elméleti 74%-a) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek ol-
vadáspontja 121-123 °C.

Elemanalízis:

számolt: C 57,8%; H 6,0%; N 16,9%;
O 19,3%;
talált: C 57,2%; H 6,4%; N 16,4%;
O 19,6%.

A 3-(2-furil)-5,6-dihidro-2(1H)-pirazinon előállítás:

60 g (1 mól) diaminoetánt 600 ml etanolban oldunk, majd hozzácsepegtetünk 140 g (0,83 mól) furil-2-glioxilsav-etil-észtert. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 60 °C hőmér-sékleten kevertetjük, majd lehűtjük és a ki-váló terméket leszűrjük. Így 71 g (az elméle-ti 52%-a) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 198-200 °C.

50. példa

3-(2-furil)-4-(2-hidroxi-etil-1-)piper-
azin-2-on (hidroklorid)

8,3 g (0,05 mól) 3-(2-furil)-piperazin-2-
-ont 100 ml etanolban oldunk, autoklávban 3 ml etilénkloriddal 24 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután az oldó-szert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot abszolút etanolban oldjuk és a hidroklorid-
-vegyületet éteres sósav hozzáadásával ki-csapatjuk. Így 8 g (az elméleti 64%-a) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olva-dáspontja 104-106 °C.

Elemanalízis:

számolt: C 48,8%; H 6,1%; O 19,5%;
N 11,4%; Cl 14,4%;
talált: C 48,7%; H 6,4%; O 20,0%;

N 11,1%; Cl 13,8%.

51. példa

3-(2-furil)-4-(2-klór-benzil)-piperazin-2-on (hidroklorid)

8,3 g (0,05 mól) 3-(2-furil)-piperazin-2-ont, 11,2 g (0,07 mól) o-klór-benzil-kloridot és 7,0 g (0,07 mól) trietilamint 100 ml etanolban oldunk és 20 órán keresztül visszafolyatás közben forralunk. A reakcióelegy bepárlása után a maradékot víz-metilénklorid elegyben felveszük, a metilénkloridot lepároljuk és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. így 5 g bázist kapunk, amelynek olvadáspontja 120 °C.

A bázist etilacetátban oldjuk és a hidrokloridot éteres sósav hozzáadásával kicsapatjuk. így 5 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 204-206 °C.

Elemanalízis:

számolt: C 55,3%; H 4,6%; O 9,8%;

N 8,6%; Cl 21,8%;

talált: C 54,9%; H 5,0%; O 10,4%;

N 8,3%; Cl 21,2%.

A találmány szerint előállított vegyületek hatékonyságát a következő A, B és C vizsgálatokkal mutattuk ki, melyek mindegyikében, de különösen ezek kombinációjában a vizsgált vegyületek igen értékes hatást mutattak.

A. vizsgálat

nitrit-hipoxia

Ebben a vizsgálatban Gibson és Blass módszere [J. Neurochem. 27, (1976)] szerint egereknél NaNO₂ (250 mg/kg s.) segítségével cerebrális hipoxiát idéztünk elő, amely a vizsgálati állatok pusztulásához vezetett. A vizsgálat során azt mértük, hogy a vizsgált hatóanyagok előzetes adagolásával meghosszabbodik-e túlélési idő.

Minimális aktív dózisnak azt nevezzük, amely a vizsgálati állatok túlélési idejének szignifikáns (t-teszt) meghosszabbodását eredményezik.

B. vizsgálat

nitrogén-hipoxia

A nitrogén-belégzés hatását mértük az

agy elektromos aktivitására, oly módon, hogy krónikusan implantált elektródokkal rendelkező patkányokat kapcsoltunk az elektroenkefalográfhhoz. (EEG).

A kontroll és a hatóanyagot tartalmazó injekció beadása után egy órával az állatokat hexobarbitál-narkózis alatt EEG-kontroll mellett nitrogénnel lélegeztettük. Hipoxia-toleranciának a lélegeztetés kezdete és az elektromos aktivitás (izoelektromos EEG) teljes eltűnése közti időt nevezzük. A nitrogén rövid ideig tartó további belélegeztetése és ezt követő levegő lélegeztetés általában valamennyi vizsgálati állat pusztulásához vezet.

Minimális dózisnak azt nevezzük, mely a hipoxia-tolerancia szignifikáns (t-teszt) meghosszabbodását és/vagy a letalitás szignifikáns (Chi-quadrát-teszt) csökkenését eredményezi.

C. vizsgálat

passzív-elkerülés

A vizsgálati berendezés egy sötét és világos részből álló doboz, melynek rácsos padlójába a sötét részen áram vezethető.

A kontroll és a hatóanyagot tartalmazó injekció beadása után 90 perccel a tapasztalatlan hím egereket szkopolamin-hidrobromiddal (3 mg/kg i.p.) kezeltük. 5 perccel később az egereket a doboz világos részére helyeztük. A doboz sötét részére történő átváltás után kellemetlen elektromos ütést kaptak. 24 óra múlva minden egeret egyszer a doboz világos részére helyeztünk és mértük a tartózkodási időt (max. 300 másodperc). A vizsgált hatóanyagok szignifikáns hatását a kontrollhoz képest közép-teszt segítségével számoltuk.

Minimális dózisnak azt nevezzük, amely szignifikáns hatást mutat a szkopolamin ellen. A találmány szerint előállított készítmény aktív dózisával és szkopolaminnal kezelt állatok hosszú tartózkodási időt mutatnak, ugyanúgy, mint a szkopolaminnal nem kezelt állatok, míg a szkopolaminnal és a kontrollinjekcióval kezelt állatok rövid tartózkodási időt mutatnak.

A következő táblázatok mutatják a találmány szerint előállított hatóanyagok hatékonyságát, összehasonlítva ismert hatóanyagokkal. A vizsgálati eredményekből látható, hogy a találmány szerint előállított hatóanyagok teljesen új, cerebrális-protéktív hatással rendelkeznek, minthogy mindhárom vizsgálatban szignifikánsan hatékonyak.

1. táblázat

Vizsgált vegyület			Minimális aktív dózis (mg/kg)			
R ¹	R ²	R ³	nitrit-hipoxia	nitrogén-tolerancia	hipoxia letalitás	passzív-elkerülés
2-tienil	H	H	50 p.o.	200 i.p.	100 i.p.	12,5 p.o.
2-tienil	4-klór-benzil	H	400 i.p.	200 i.p.	100 i.p.	100 p.o.
piracetám			125 p.o.	500 i.p.	-	-
piritinol			-	-	200 i.p.	-
meklofenoxát			300 p.o.	-	-	-
vinkamin			-	-	-	50 p.o.

2. táblázat

nitrit-hipoxia

Vizsgált vegyület			Minimális aktív dózis
R ¹	R ²	R ³	(mg/kg)
3,4-dimetoxi-fenil	-CO-CH ₃	-CH ₂ -CO-NH ₂	100 p.o.
2-tienil	benzil	2-metoxi-fenil- -piperazinil- -karbonil-metil	100 p.o.
2-tienil	-CH ₂ -CH ₂ OH	H	100 p.o.
2-tienil	-COH	H	100 p.o.
2-tienil	-CO-CH ₂ -NH ₂	H	100 p.o.
2-tienil	4-amino-fenil- -karbonil	H	100 p.o.
2-tienil	3,4,5-timetoxi- -fenil-karbonil	H	100 p.o.
2-tienil	3-klór-fenil- -karbamoil	H	100 p.o.
2-tienil	-CH ₂ -CO-NH ₂	H	50 p.o.
2-tienil	morfolinil- -karbonil-metil	H	100 p.o.
2-tienil	benzil	H	100 p.o.
2-tienil	2-klór-benzil	H	100 p.o.
2-tienil	3,4-dimetoxi- -benzil	H	25 p.o.
2-tienil	4-klór-fenoxi- -acetoxi-etil	H	100 p.o.
2-tienil	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	100 p.o.
2-tienil	-CH ₂ -C≡CH	H	100 p.o.
2-furil	-H	H	100 p.o.
2-furil	-CH ₂ -CH ₂ OH	H	100 p.o.
2-furil	2-klór-benzil	H	100 p.o.
pirid-3-il	-H	H	100 p.o.
N-metil-indol- -3-il	-H	H	100 p.o.
N-metil-indol- -3-il	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	100 p.o.
N-metil-indol- -3-il	-COH	H	100 p.o.
N-metil-indol- -3-il	-CO-CH ₃	H	100 p.o.
N-metil-indol- -3-il	4-klór-benzil	H	100 p.o.
N-metil-indol-	-3-klór-benzil	H	100 p.o.

Vizsgált vegyület			Minimális aktív dózis
R ¹	R ²	R ³	(mg/kg)
-3-il			
N-metil-indol-	3,4-diklór-	H	100 p.o.
-3-il	-benzil		
N-metil-indol-	2,4-diklór-	H	100 p.o.
-3-il	-benzil		
piracetám			125 p.o.
meklofenoxát			300 p.o.

3. táblázat
nitrogén-hipoxia

Vizsgált vegyület			Minimális aktív hipoxia-tolerancia	Letális dózis
R ¹	R ²	R ³	mg/kg	
2-tienil	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	200 i.p.	200 i.p.
2-tienil	-CO-NH ₂	H	200 i.p.	100 i.p.
2-tienil	4-klór- benzil	H	200 i.p.	100 i.p.
2-tienil	4-klór-fenoxi- -acetoxi-etil	H	300 i.p.	200 i.p.
3-indolil	-COH	H	200 i.p.	200 i.p.
N-metil-indol- -3-il	4-klór-benzil	H	200 i.p.	200 i.p.
N-metil-indol- -3-il	3,4-diklór- -benzil	H	200 i.p.	200 i.p.
piracetám			500 i.p.	-
piritinol			-	200 i.p.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű pipe-
razinon származékok és fiziológiailag alkalmas 45
savaddíciós sói előállítására, a képletben
R¹ jelentése fenilcsoport, amely adott eset-
ben 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal,
fluoratómmal, alkilrészeiben 1-4 szénato-
mos alkoxi-alkoxi- vagy alkilrészeiben 50
1-4 szénatomos dialkil-amino-alkoxi-cso-
porttal mono- vagy diszubsztituálva le-
het; 2-tienil-, 3-piridil-, 2-furil- vagy
egy (II) általános képletű csoport,
amelyben 55
R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-4 szén-
atomos alkilcsoport, alkilrészában
1-4 szénatomos fenil-alkilcsoport,
amely fenilrészában egy klóratom-
mal szubsztituálva van, 60
R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-4
szénatomos alkoxicsoport,
R⁶ jelentése hidrogénatom vagy fenil-
csoport,
R² jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos 65

alkilcsoport, amely alkilrészában egy 1-4
szénatomos alkoxi-karbonil-, amido-kar-
bonil- vagy morfolino-karbonil-csoport-
tal szubsztituálva van; 2-4 szénatomos
alkenilcsoport, 2-4 szénatomos alkinil-
csoport, alkilrészában 1-6 szénatomos
fenil-alkilcsoport, amely adott esetben
fenilrészában egy vagy két klóratommal,
vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal, il-
letve alkilrészában egy hidroxicsoporthal
szubsztituálva lehet; 1-4 szénatomos al-
kanoilcsoport, amely adott esetben egy
klóratommal szubsztituálva lehet; nikoti-
noilcsoport, benzoilcsoport, amely adott
esetben 1-3 darab 1-4 szénatomos al-
koxi-, vagy 1 darab nitrocsoporttal
szubsztituálva lehet; alkilrészában 1-4
szénatomos N-dialkil-amido-szulfonilcso-
port, vagy egy (III) általános képletű
csoport, amelyben
R⁷ jelentése amino- vagy morfolinocso-
port, vagy egy (IV) általános kép-
letű csoport, amelyben
R³ jelentése hidrogénatom, fenil- vagy
egy klóratommal szubsztituált fenil-
csoport, vagy

egy (V) általános képletű csoport, amelyben
 R⁹ jelentése hidrogénatom vagy egy (VI) képletű csoport,
 R³ jelentése hidrogénatom, valamint abban 5 az esetben, ha R² jelentése hidrogénatomtól eltérő, 1-4 szénatomos alkil-, alkilrészében 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-metil-, amido-karbonil-metil- vagy egy (VII) általános képletű csoport, 10 amelyben
 R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport,
 azzal jellemezve, hogy egy (VIII) általános képletű 5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont, a kép- 15 letben
 R¹ jelentése a tárgyi körben megadott, a megfelelő (I) általános képletű piperazinonná redukáljuk, amely képletben
 R² és R³ jelentése hidrogénatom, 20 majd kívánt esetben az így kapott vegyületet egy (IX) általános képletű alkilező- vagy acilezőszerrel, a képletben
 X jelentése egy anionosan lehasítható csoport, egy kvaterner ammóniumcsoport 25 vagy egy tercier szulfoniumcsoport,
 R² jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve hidrogénatomot, vagy egy O=C=N-R⁹ általános képletű izocináttal, a képletben
 R⁹ jelentése a tárgyi körben megadott, 30 R² jelentése (IV) általános képletű csoport, reagáltatjuk és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű piperazinon származékot, amelynek képletében
 R³ jelentése hidrogénatom, és 35 R² jelentése hidrogénatom kivételével a tárgyi körben megadott, egy (X) általános képletű alkilezőszerrel, a képletben
 X jelentése egy anionosan lehasítható csoport, egy kvaterner ammóniumcsoport vagy 40 egy tercier szulfoniumcsoport,
 R³ jelentése hidrogénatom kivételével a tárgyi körben megadott, reagáltatjuk, és a kapott bármely terméket kívánt esetben egy fiziológiailag alkalmas 45 savval savaddíciós sóvá alakítjuk.
 (Elsőbbsége: 1982.08.19.)
 2. Eljárás nootrópikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, vagy annak savaddíciós sóját, a képletben R¹, R² és R³ az 1. igénypontban megadott jelentésű, gyógyszerészeti célra alkalmas vívőanyaggal és/vagy gyógyszerészeti 50 segédanyaggal keverünk össze és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé formáljuk.
 (Elsőbbsége: 1982.08.19.)
 3. Eljárás az (I) általános képletű piperazinon származékok és fiziológiailag alkalmas savaddíciós sói előállítására, a képletben
 R¹ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, fluoratommal, alkilrészében 1-4 szénato-

mos alkoxi-alkoxi- vagy alkilrészében 1-4 szénatomos dialkil-amino-alkoxi-csoporttal mono- vagy diszubsztituálva lehet; 2-tienil-, 3-piridil-, vagy egy (II) általános képletű csoport, amelyben
 R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, alkilrészében 1-4 szénatomos fenil-alkilcsoport, amely fenilrészében egy klóratommal szubsztituálva van,
 R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport,
 R⁶ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,
 R² jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely alkilrészében egy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, amido-karbonil- vagy morfolino-karbonil-csoporttal szubsztituálva van; alkilrészében 1-6 szénatomos fenil-alkil-csoport, amely adott esetben fenilrészében egy vagy két klóratommal, vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, illetve alkilrészén egy hidroxicsoporttal szubsztituálva lehet; 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, amely adott esetben egy klóratommal szubsztituálva lehet; nikotinoilcsoport, benzoilcsoport, amely adott esetben 1-3 darab 1-4 szénatomos alkoxi-, vagy 1 darab nitrocsoporttal szubsztituálva lehet; alkilrészében 1-4 szénatomos N-dialkil-amido-szulfonilcsoport, vagy egy (III) általános képletű csoport, amelyben
 R⁷ jelentése amino- vagy morfolinocsoport, vagy
 egy (IV) általános képletű csoport, amelyben
 R⁸ jelentése hidrogénatom, fenil- vagy egy klóratommal szubsztituált fenilcsoport, vagy
 egy (V) általános képletű csoport, amelyben
 R⁹ jelentése hidrogénatom vagy egy (VI) képletű csoport,
 R³ jelentése hidrogénatom, valamint abban az esetben, ha R² jelentése hidrogénatomtól eltérő, 1-4 szénatomos alkil-, alkilrészében 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-metil-, amido-karbonil-metil- vagy egy (VII) általános képletű csoport, amelyben
 R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport,
 azzal jellemezve, hogy egy (VIII) általános képletű 5,6-dihidro-2(1H)-pirazinont, a képletben
 R¹ jelentése a tárgyi körben megadott, a megfelelő (I) általános képletű piperazinonná redukáljuk, amely képletben
 R² és R³ jelentése hidrogénatom, 60 majd kívánt esetben az így kapott vegyületet egy (IX) általános képletű alkilező- vagy acilezőszerrel, a képletben
 X jelentése egy anionosan lehasítható csoport, egy kvaterner ammóniumcsoport

vagy egy tercier szulfoniumcsoport,
 R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve hidrogénatomot, vagy egy $O=C=N-R^3$ általános képletű izocianáttal, a képletben
 R^3 jelentése a tárgyi körben megadott,
 R^2 jelentése (IV) általános képletű csoport, reagáltatjuk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű piperazinon származékot, amelynek képletében
 R^2 jelentése hidrogénatom és
 R^2 jelentése hidrogénatom kivételével a tárgyi körben megadott, egy (X) általános képletű alkilezőszerrel, a képletben
X jelentése egy anionosan lehasítható csoport, egy kvaterner ammóniumcsoport vagy egy tercier szulfoniumcsoport,
 R^3 jelentése hidrogénatom kivételével a

tárgyi körben megadott, reagáltatjuk, és a kapott bármely terméket kívánt esetben egy fiziológiailag alkalmas savval savaddíciós sóvá alakítjuk.

5 (Elsőbbsége: 1981.08.20.)

4. Eljárás nootrópikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 3. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet,

10 vagy annak savaddíciós sóját, a képletben R^1 , R^2 és R^3 a 3. igénypontban megadott jelentésű, gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk össze és a keveréket
15 adagolásra alkalmas készítménnyé formáljuk.
(Elsőbbsége: 1981.08.20.)

1 lap rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

87.124.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 241/08

C 07 D 409/04

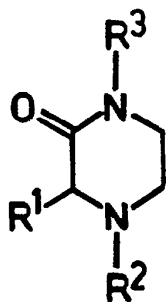
C 07 D 403/04

D 07 D 401/04

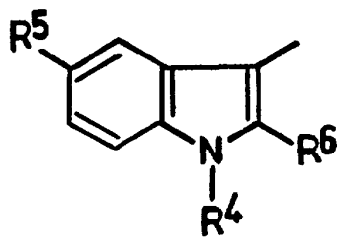
C 07 D 409/14

C 07 D 403/14

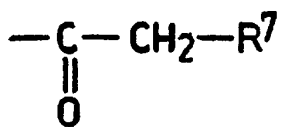
C 07 D 405/04



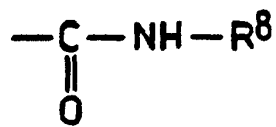
(I)



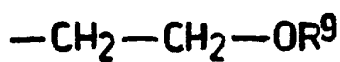
(II)



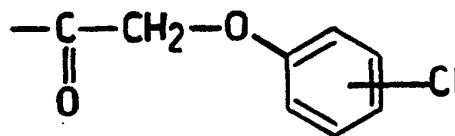
(III)



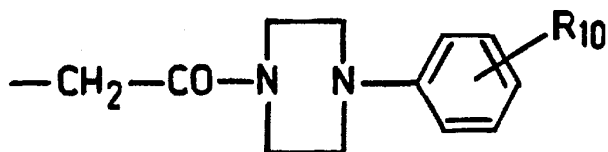
(IV)



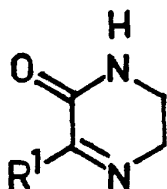
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

