



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats
(51) Kv.1k.4 - Int.cl.4

C 07D 295/14

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	840478
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	06.02.84
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	06.02.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	13.08.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.12.89
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
12.02.83 GB 8303946	

(71) Hakija - Sökande

1. Recordati S.A., Chemical and Pharmaceutical Company, C.so S. Gottardo 54, Chiasso, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Nardi, Dante, Via T. Gulli 47, Milano, Italia, (IT)
 2. Leonardi, Amedeo, Via Poliziano 16, Milano, Italia, (IT)
 3. Catto, Alberto, Viale Lunigiana 16, Milano, Italia, (IT)
 4. Graziani, Gabriele, Via dei Platani 8, Arese, Milano, Italia, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

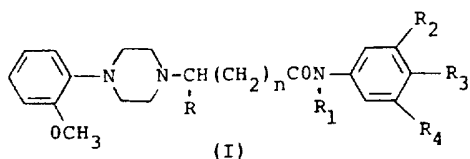
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten N-piperatsinyylialkanoyylanilidi-johdannaisien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara N-piperazinyalalkanoylanilid-derivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 2801187 (C 07 D 295/04), GB C 1166595 (C 07 d 51/64), GB C 912788 (C 07 d)

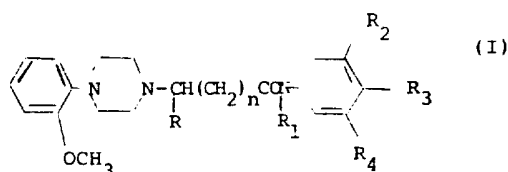
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä N-piperatsinyylialkanoyylanilidien valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa n on 0, 1 tai 2, R ja R₁ ovat kumpikin erikseen H tai alkyyli, ja R₂, R₃ ja R₄ ovat kukin erikseen H, halogeeni, alkyyli, hydroksialkyyli, alkoksi, aralkoksi, alkyyli, alkyyli, alkyyli, alkyyli-sulfonyyli, alkyyli-sulfonyyli, NO₂, NH₂, alkyyliamino, asyyliamino, ureido, alkyyli-ureido, alkyyli-sulfonyyliamino, CF₃, asyyli, CN, COOH, alkoksikarbonyyli, NH₂CO, SO₃H, guanidiinisulfonyyli, NH₂COO, OH, asyylioksi, alkyyli-sulfonyylioksi, alkyleenidioksi tai SO₂NR₅R₆, jossa R₅ ja R₆ ovat kumpikin erikseen H, alkyyli, aryyli tai asyyli, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat verenpainetta alentavia aineita.

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av N-piperazinyalalkanoylanilider med formeln

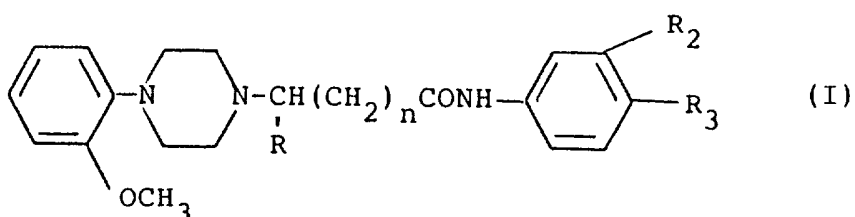


vari n är 0, 1 eller 2, R och R₁ vardera skilt för sig betecknar H eller alkyl och R₂, R₃ och R₄ skilt för sig betecknar H, halogen, alkyl, hydroksialkyl, alkoxi, aralkoxi, alkyltio, aralkyltio, alkylsulfonyl, alkylsulfonyl, NO₂, NH₂, alkylamino, acylamino, ureido, alkyl-ureido, alkylsulfonylamino, CF₃, acyl, CN, COOH, alkoksikarbonyl, NH₂CO, SO₃H, guanidinsulfonyl, NH₂COO, OH, acyloxi, alkylsulfonyloxi, alkylendioxi eller SO₂NR₅R₆, vari R₅ och R₆ vardera skilt för sig betecknar H, alkyl, aryl eller acyl, och av deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter. Föreningarna med formeln I bildar blodtryckssänkande medel.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten N-piperatsinyylialkanoyylianiilidijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten N-piperatsinyylialkanoyylianiilidijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, joiden yleiskaava I on

10



15

jossa kaavassa n on 0, 1 tai 2, R on vety tai C₁₋₄-alkyyli ja toinen substituentaista R₂ ja R₃ on vety ja toinen on hydroksi-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkyyliitio, C₁₋₄-alkyyliisulfonyyli, C₁₋₄-alkyyliisulfinyyli, C₁₋₄-alkanoyyli, karbamoyyli tai guanidiinisulfonyyli tai ryhmä SO₂NR₅R₆, jossa R₅ ja R₆ tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, C₁₋₄-alkyyliä, fenyyliä tai C₁₋₄-alkanoyyliä, tai toinen substituentaista R₂ ja R₃ on halogeeni ja toinen on sulfamoyyli.

25

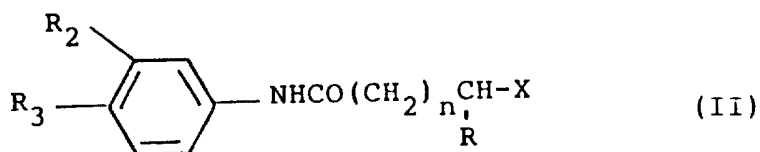
Läheistä tekniikan tasoa on kuvattu esim. julkaisusta Chemical Abstracts vol. 83(1975) 131584e (Japan Kokai 75 64 282) sekä GB-patenttijulkaisuissa 1 166 595 ja 912 788 sekä DE-hakemusjulkaisussa 28 01 187.

Menetelmälle on tunnusomaista, että

30

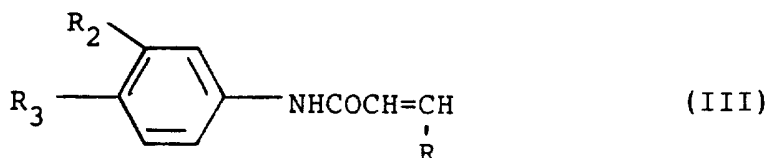
a) yhdiste, jonka kaava on

35



jossa R , R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on halogeeni saatetaan reagoimaan 1-(2-metoksifenyyli)piperatsiinin kanssa liuottimen läsnäollessa, tai

b) yhdiste, jonka kaava on



jossa R , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinin kanssa liuottimen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan I mukainen

15 yhdiste, jossa n on 1; ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Molemmat reaktiot suoritetaan liuottimen, kuten ketonin, hiilivedyn, dimetyylisulfoksidin tai niiden seoksen läsnäollessa. Dimetyylisulfoksidia käytettäessä 40-60°C:n reaktiolämpötila on riittävä; toisissa tapauksissa ensisijainen on liuottimen kiehumislämpötila. Näin saadut yhdisteet voidaan puhdistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, ja kiteyttää tai kiteyttää uudelleen sopivista liuottimista puhtaina. Keksinnön mukaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa emäk-

20 sistä tavalliseen tapaan. Ensisijaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat kloorivetyhapon, rikkihapon, maleiinihapon, meripihkahapon, sitruunahapon, metaanisulfonihapon ja tolueenisulfonihapon suolat.

25

30

Keksinnön mukaisilla N-piperatsinyylialkanoyyliani-
lideilla ja niiden suoloilla on arvokas verenpainetta
alentava vaikutus ja niiden toksisuus on hyvin vähäinen.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden LD_{50} määritettiin
35 hiirillä antaen tutkittava yhdiste suun kautta käyttäen

menetelmää, jonka on kuvannut C.S. Weil (Biometrics, 8, 249, 1952). Saadut tulokset on esitetty taulukossa I.

Verenpainetta alentava vaikutus arvioitiin spontaanisesti hypertensiivisillä urosrotilla (SHR, Wister-Kyoto-kanta, 15-25 viikon ikäisiä). Verenpaineen määrittäminen suoritettiin epäsuoralla menetelmällä (M. Gerald ym., Arzneim.-Forsch., 18, 1825, 1968). Eläimiä esilämmitettiin lämmityskammiossa 35-37°C:n lämpötilassa 15 minuutin ajan ennen yhdisteiden antoa. Suun kautta annettavaksi tarkoitettut yhdisteet oli liuotettu tai suspendoitu 0,5-prosenttiseen metyyliiselluloosa-liuokseen. Kontrollieläimille annettiin ainoastaan väliainetta. Systolinen verenpaine ja sykkinnän nopeus mitattiin 1,3,5 ja 7 tuntia lääkkeen annon jälkeen "tail-cutt"- ja "pulse pick-up"-menetelmällä piirturia käyttäen.

Taulukossa verenpainetta alentava vaikutus ilmoitettiin ED₂₅-arvona, mikä on lääkkeen annos, joka aiheuttaa tajuissaan olevilla SHR-rotilla 25 %:n systolisen verenpaineen alenemisen. ED₂₅ laskettiin annos-vaste-käyrän lineaarisesta regressiosta. Tutkituilla yhdisteillä ei ilmennyt mitään merkittävää vaihtelua sydämen sykintänopeudessa.

Taulukko I

25	Yhdiste esim. n:o	LD ₅₀ (mg/kg) *os	ED ₂₅ (mg/kg) *os
30	2	>3000	7,5
	3	>3000	8,1
	4	>3000	54,5
	5a	2200	58,5
	6	537	69
	7	>3000	8,7
	8	>3000	100
35			

Taulukko I

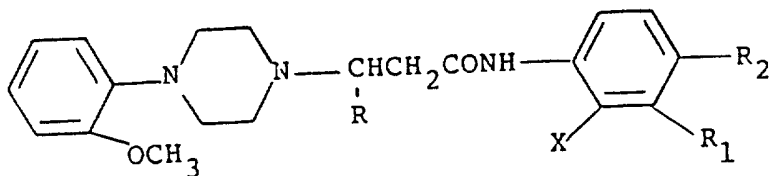
5	Yhdiste esim. n:o	LD ₅₀ (mg/kg) *os	ED ₂₅ (mg/kg) *os
	9	>3000	100
	[20	730	60]

10 a) Kaikki yhdisteet testattiin hydrokloridina, poikkeuksena yhdisteet 2, 4 ja 9 (jotka tutkittiin vapaina emäksinä).

15 Kaavan I mukaisten yhdisteiden edulliset ominaisuudet tunnettuihin yhdisteisiin verrattuna ilmenevät taulukosta II, jossa vertailuyhdisteenä on käytetty GB-patenttijulkaisusta 1 166 595 tunnettuja yhdisteitä (yhdisteet S, T ja U). Taulukossa kaavan I mukaisia yhdisteitä on lisäksi verrattu tunnettuun, verenpainetta alentavaan kaupalliseen tuotteeseen "Urapidil". Tulokset osoittavat, 20 että kaavan I mukaisilla yhdisteillä, yhtä lukuunottamatta, on LD₅₀-arvo, joka on suurempi kuin 3000, so. sama kuin yhdisteillä S, T ja U, mutta huomattavasti parempi kuin Urapidil'illä. Kaavan I mukaisten yhdisteiden ED₂₅-arvot ovat kaikissa tapauksissa alemmat kuin yhdisteiden 25 S, T ja U ja useimmissa tapauksissa kaavan I mukaisten yhdisteiden ED₂₅-arvot ovat alemmat kuin Urapidil'in. Ottaen huomioon, että kaavan I mukaiset yhdisteet ovat huomattavasti vähemmän myrkyllisiä kuin Urapidil, on kyseessä olevat yhdisteet katsottava vähintään yhtä tehokkaiksi 30 kuin mainittu tunnettu aine.

Taulukko II

5



Yhdiste	R	X	R ₁	R ₂	LD ₅₀ hiiri mg/kg os	ED ₂₅ SHR mg/kg os
10						
i	H	H	H	SO ₂ CH ₃	>3000	7,5
ii	H	H	H	SO ₂ NH ₂	>3000	8,1
iii	CH ₃	H	H	SO ₂ NH ₂	>3000	8,7
iv	H	H	H	SO ₂ NHOCCH ₃	>3000	100
15	H	H	SO ₂ NH ₂	H	>3000	100
v	H	H	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	>3000	60
vi	H	H	H	SCH ₃	>3000	52
vii	H	H	H	SO ₂ NHCH ₃	>3000	17,7
viii	H	H	SO ₂ NH ₂	Cl	>3000	5,2
20	H	H	Cl	SO ₂ NH ₂	>3000	24,9
ix	H	H	H	SOCH ₃	998	14
x	H	NO ₂	H	H	>3000	>100
xi	H	Cl	H	NO ₂	>3000	>100
S	H	NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	>3000	>100
25	H	NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	750	18,2
U						
Urapidil						

Esimerkki 1

30 4-sulfamoyyli-γ-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsi-
nyyli]-butyryyllianilidi

(I: R=R₁=R₂=R₄=H, R₃=NH₂SO₂, n=2)

2,61 g natriumkarbonaattia ja 4,8 g 1-(2-metoksi-
fenyli)-piperatsiinia, liuotettuna 25 ml:aan asetonia,
lisättiin 25 ml:ssa asetonia olevaan 6,9 grammaan 4-sulfa-
35 moyyli-γ-kloori-butyryyllianilidia. Koko seosta kiehutet-

tiin 32 tuntia. Reaktion päätyttyä näin muodostunut kiinteä aine poistettiin suodattamalla ja hävitettiin. Liuot-
 tin haihdutettiin pois vakuuissa ja öljymäistä jäännöstä
 käsiteltiin dietyylieetterin kanssa kunnes oli saatu kiin-
 5 teätä ainetta. Tämä kiinteä aine koottiin talteen, kuivat-
 tiin ja suspendoitiin etanoliin. Lisättiin kloorivedyn
 etanoliliuosta kunnes pH oli hapan. Näin saatu tuote koot-
 tiin talteen ja kiteytettiin ensin 90-%:isesta etanolista
 ja sitten metanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä
 10 hydrokloridinaan.

Saanto 3,82 g (32 %), sp. 235-237°C.

Esimerkki 2

4-metyylisulfonyyli-β-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsi-
 15 nyyli]-propionyylianiilidi

(I: $R=R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=CH_3SO_2$, $n=1$)

Seosta, jossa oli 2,02 g 4-metyylisulfonyyli-akry-
 loyylianiilidia ja 1,92 g 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsii-
 20 nia 20 ml:ssa tolueenia, kiehutettiin 4 tuntia. Reaktion
 päätyttyä, jäähdyttämisen jälkeen, näin muodostunut kiin-
 teä aine kerättiin talteen, kuivattiin ja kiteytettiin 95-
 %:isesta etanolista. Pitkän ajan vakuuissa 100°C:ssa kui-
 vaamisen jälkeen saatiin 2,92 g (78 %) otsikon yhdistettä,
 joka sulii 142-143°C:ssa.

Esimerkki 3

4-sulfamoyyli-β-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsi-
 25 nyyli]-propionyylianiilidi

(I: $R=R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=NH_2SO_2$, $n=1$)

Seosta, jossa oli 2,26 g 4-sulfamoyyli-akryloyyli-
 aniilidia ja 2,01 g 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinia 60
 30 ml:ssa tolueenia, kiehutettiin sekoittaen, 8 tunnin kulut-
 tua ohkokerroskromatograafinen analyysi ei osoittanut
 lainkaan lähtöaineita olevan jäljellä. Raaka tuote koot-
 tiin talteen, kuivattiin ja kiteytettiin dioksaani/vesi-
 seoksesta. Saatiin 2,08 g (46 %) otsikon yhdistettä, di-
 35 hydraattinaan, sulamispiste 180-181°C. Tuote suspendoitiin

kuumaan etanoliin ja lisättiin kloorivedyn etanoliliuosta kunnes pH oli hapan. Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä aine koottiin talteen ja kiteytettiin vedestä, jolloin saatiin hydrokloridi-hydraattia, sp. 237-239°C.

5

Esimerkki 4

4-karbamoyyli- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsiinyyli]-propionyylianilidi

(I: $R=R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=NH_2CO$, $n=1$)

Seosta, jossa oli 1,9 g 4-karbamoyyli-akryloyyli-anilidia ja 2,01 g 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinia 30 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, sekoitettiin 8 tuntia 50-60°C:ssa. Seos kaadettiin sitten 150 ml:aan vettä ja tällöin saostunut kiinteä aine koottiin talteen ja kiteytettiin metanolidietyylieetteri-seoksesta. Saatiin otsikon yhdistettä. Sp. 235-237°C, saanto 2,88 g (75 %).

15

Vastaavaa hydrokloridia, sp. 246-249°C, saatiin esimerkissä 4 selostetulla tavalla.

Esimerkki 5

Käyttämällä sopivia akryloyylanilidi-johdannaisia ja työskentelemällä esimerkissä 3 selostetulla tavalla, saatiin seuraavia yhdisteitä:

a) 4-asetyyli- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsiinyyli]-propionyylianilidi, sp. 138-140°C, kiteytetty etyyliasetaatista, saanto 77 %. Vastaava hydrokloridi sulii 232°C:ssa.

25

b) 4-metyylitio- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsiinyyli]-propionyylianilidi; saanto 75 %, sp. 165-166°C, kiteytetty etyyliasetaatista. Vastaava hydrokloridi-hemihydraatti sulii 210-211°C:ssa.

30

Esimerkki 6

4-(1-hydroksietyyli)- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsiinyyli]-propionyylianilidi

(I: $R=R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=CH_2CHOH$, $n=1$)

1,14 g natriumboorihydridiä lisättiin hitaasti seokseen, jossa oli 11,44 g esimerkin 5a yhdistettä 200

35

ml:ssa etanolia. Koko seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 8 tuntia. Näin muodostunut liuos tehtiin sitten happameksi laimealla suolahapolla ja sen jälkeen neutraloitiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Etanoli haihdutettiin pois vakuuissa ja vesifaasi tehtiin alkaliseksi natriumkarbonaatin vesiliuoksella, ja sitten uutettiin kloroformilla. Orgaaniset kerrokset kuivattiin kalsiumkloridilla ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin silikageelikolonnissa käyttämällä eluenttina kloroformimetanoli-seosta (tilavuussuhde 97:3). Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös kiteytettiin tolueenista, jolloin saatiin 5,61 g (48 %) otsikon yhdistettä, sulamispisteen ollessa 137-138°C.

Esimerkki 7

15 4-sulfamoyyli- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-butyryylanilidi

(I: $R=CH_3$, $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=NH_2SO_2$, $n=1$)

Seosta, jossa oli 7,2 g 4-sulfamoyyli-krotonyyli-anilidia ja 6,33 g 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinia 20 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, sekoitettiin 50°C:ssa 6 tuntia. Reaktion päätyttyä liuos jäähdytettiin ja kaadettiin 100 ml:aan vettä. Näin muodostunut sakka koottiin talteen ja kuivattiin. Raaka tuote liuotettiin etanoliin ja lisättiin kloorivedyn etanoliuosta kunnes pH oli hapan. Otsikon yhdiste, hydrokloridinaan, koottiin talteen, kuivatettiin ja kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 6,16 g otsikon yhdistettä, joka sulii 183-184°C:ssa.

Esimerkki 8

30 4-asetyyilisulfamoyyli- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-propionyylianilidi

(I: $R=R_1=R_2=R_4$, $R_3=CH_3CONHSO_2$, $n=1$)

10,73 g raakaa 4-asetyyilisulfamoyyli-akryloyyli-anilidia ja 8,80 g 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinia sekoitettiin 3 päivää huoneen lämpötilassa 40 ml:n kanssa dimetyylisulfoksidia. Reaktion suoritus tapahtui sitten

esimerkissä 7 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 9,24 g otsikon yhdistettä, sp. 193-195°C (kiteytys etanolista).

Esimerkki 9

3-sulfamoyyli- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsi-
nyyli]-propionyylianilidi-hydraatti

(I: $R=R_1=R_3=R_4=H$, $R_2=NH_2SO_2$, $n=1$)

Seosta, jossa oli 6,78 g 3-sulfamoyyli-akryloyyli-anilidia ja 6,60 g 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinia 120 ml:ssa tolueenia, kiehutettiin sekoittaen 12 tuntia. Reak-
tion päätyttyä, jäädyttämisen jälkeen, näin muodostettu kiinteä aine koottiin talteen, kuivattiin ja kiteytettiin kahdesti 70 %:isesta etanolista. Saanto 9,5 g otsikon yhdistettä, joka sulii 118-124°C:ssa.

Esimerkki 10

4-metyylisulfamoyyli- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-propionyylianilidi

(I: $R=R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=CH_3NHSO_2$, $n=1$)

Seokseen, jossa oli 13,8 g 4-metyylisulfamoyyli- β -kloori-propionyylianilidia 100 ml:ssa asetonia, lisättiin sekoittaen 5,3 g natriumkarbonaattia ja 10,57 g 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinia 100 ml:ssa asetonia. Seosta kiehutettiin 9 tuntia ja näin muodostettu kiinteä aine koottiin talteen suodattamalla. Liuotin haihdutettiin siten pois, jolloin saatiin 13,74 g (etanolista) otsikon yhdistettä, sp. 168-169°C.

Esimerkki 11

4-fenyylisulfamoyyli- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-propionyylianilidi

(I: $R=R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=PhNHSO_2$, $n=1$)

Työskentelemällä esimerkissä 10 selostetulla tavalla, mutta käyttämällä 16,9 g 4-fenyylisulfamoyyli- β -kloori-propionyylianilidia, kiehuttamalla 20 tuntia, ja kiteyttämällä metanolista, saatiin 14,88 g haluttua yhdistettä, sp. 197-201°C.

Esimerkki 12

4-guanidiinisulfonyyli- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-propionyylilanilidi

(I: $R=R_1=R_2=R_4=H$, R_3 =guanidiinisulfonyyli, $n=1$)

Reaktio suoritettiin esimerkissä 10 selostetulla tavalla, mutta käyttämällä 9,14 g 4-guanidiinisulfonyyli- β -kloori-propionyylilanilidia, 6,35 g piperatsiinijohdannaisista, 3,15 g natriumkarbonaattia ja 75 ml asetonia. Kiehutettiin 13 tuntia, sitten lisättiin ylimäärin piperatsiini-johdannaisista (0,58 g), ja seosta kiehutettiin toiset 13 tuntia. Saanto 6,84 g (etanolista).

Esimerkki 13

4-kloori-3-sulfamoyyli- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-propionyylilanilidi

(I: $R=R_1=R_4=H$, $R_2=Cl$, $R_3=SO_2NH_2$, $n=1$)

Seokseen, jossa oli 5,94 g 4, β -dikloori-3-sulfamoyyli-propionyylilanilidia, 30 ml asetonia, 2,10 g natriumkarbonaattia lisättiin 4,21 g 1-(2-metoksifenyyli)piperatsiinia 30 ml:ssa asetonia ja kiehutettiin 18 tuntia sekoittaen. Reaktion päätyttyä seos jäähdytettiin ja kiinteä aine otettiin talteen. Emäliuoksesta haihdutettiin liuotin pois tyhjössä ja jäännöstä käsiteltiin etyyliasetaatin kanssa kunnes saatiin sakkaa, ja tämä lisättiin ensimmäisen sakan joukkoon. Kiinteän aineen seos kiteytettiin dioksaanista, jolloin saatiin 6,71 g otsikon yhdistettä, sp. 191-193°C.

Esimerkki 14

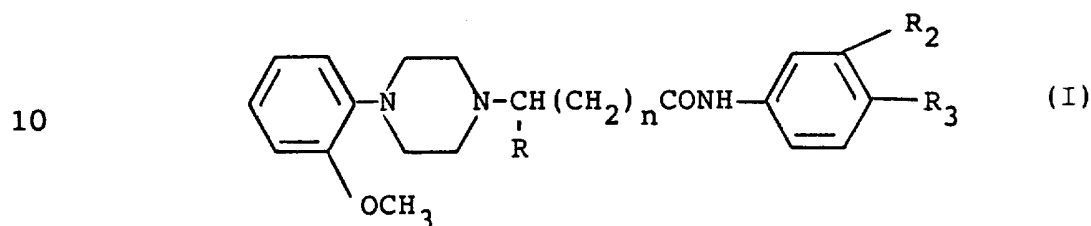
4-(dimetyylisulfamoyyli)- β -[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-propionyylilanilidi

(I: $R=R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=SO_2N(CH_3)_2$, $n=1$)

Työskentelemällä esimerkissä 10 selostetulla tavalla, mutta käyttämällä 7,28 g 4-(dimetyylisulfamoyyli)- β -kloori-propionyylilanilidia, 2,64 g natriumkarbonaattia, 5,26 g piperatsiini-johdannaisista ja 70 ml asetonia (kiehutus 10 tuntia), saatiin 8,35 gotsikon yhdistettä (dioksaanista), sp. 178-179°C.

Patenttivaatimukset

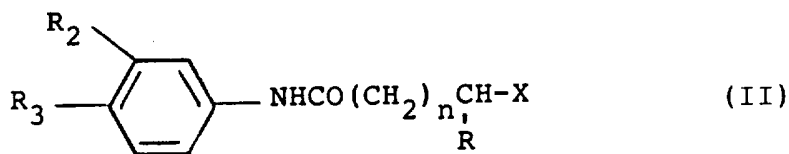
1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpois-
 ten N-piperatsinyylialkanoyylianiilidijohdannaisten ja nii-
 5 den farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen
 valmistamiseksi,



- 15 jossa kaavassa n on 0, 1 tai 2, R on vety tai C₁₋₄-alkyyli
 ja toinen substitueista R₂ ja R₃ on vety ja toinen on
 hydroksi-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkyyli-
 fonyyli, C₁₋₄-alkyyli-sulfonyyli, C₁₋₄-alkanoyyli, karbamo-
 20 yyli tai guanidiinisulfonyyli tai ryhmä SO₂NR₅R₆, jossa
 R₅ ja R₆ tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, C₁₋₄-
 alkyyliä, fenyyliä tai C₁₋₄-alkanoyyliä, tai toinen subs-
 titueista R₂ ja R₃ on halogeeni ja toinen on sulfamoyy-
 li, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on

25

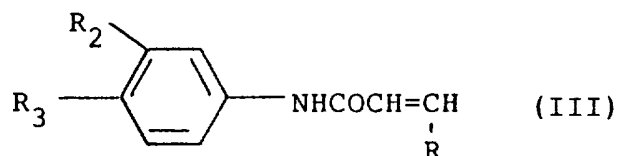


30

jossa R, R₂, R₃ ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja X
 on halogeeni saatetaan reagoimaan 1-(2-metoksifenyyli)pi-
 peratsiinin kanssa liuottimen läsnäollessa, tai

b) yhdiste, jonka kaava on

35



5

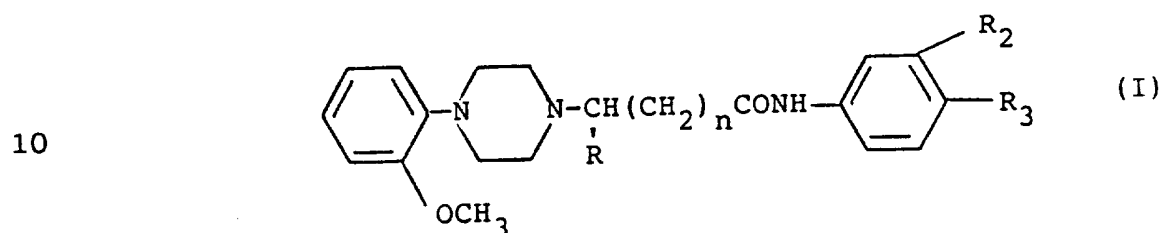
jossa R, R₂ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-
 taan reagoimaan 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinin kanssa
 10 liuottimen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan I mukainen
 yhdiste, jossa n on 1; ja haluttaessa pelkistetään kaavan
 I mukaisen yhdisteen C₁₋₄-alkanoyyliryhmä R₂ tai R₃ hyd-
 roksi-C₁₋₄-alkyyli ryhmäksi; ja haluttaessa saatu kaavan I
 mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväk-
 15 si happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4-sulfamoyyli-β-
 [4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-propionyylianili-
 di.

20

Patentkrav

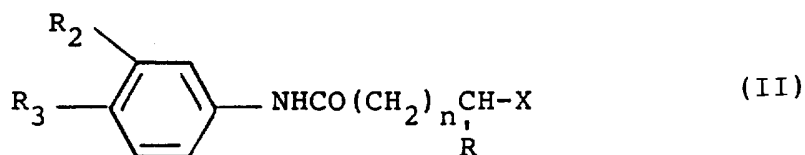
1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara N-piperazinyllalkanoylanilidderivat med formeln
 5 I och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,



15 vari n är 0, 1 eller 2, R är väte eller C_{1-4} -alkyl och den ena av substituenterna R_2 och R_3 är väte och den andra är hydroxi- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkyltio, C_{1-4} -alkylsulfonyl, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkanoyl, karbamoyl eller guanidinsulfonyl eller en grupp $SO_2NR_5R_6$, där R_5 och R_6 be-
 20 tecknar oberoende av varandra väte, C_{1-4} -alkyl, fenyl eller C_{1-4} -alkanoyl, eller den ena av substituenterna R_2 och R_3 är halogen och den andra är sulfamoyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) man omsätter en förening med formeln

25

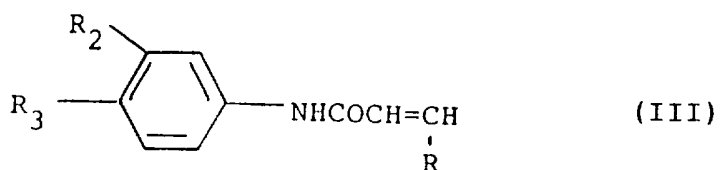


30

där R , R_2 , R_3 och n betecknar samma som ovan definierats och X är halogen, med en 1-(2-metoxifenyl)piperazin i närvaro av ett lösningsmedel, eller

b) man omsätter en förening med formeln

35



där R, R₂ och R₃ betecknar samma som ovan definierats, med
 en 1-(2-metoxifenyl)-piperazin i närvaro av ett lösnings-
 10 medel, varvid erhålles en förening med formeln I vari n är
 1; och om så önskas reducerar man C₁₋₄-alkanoylgruppen R₂
 eller R₃ i en förening med formeln I till en hydroxi-
 C₁₋₄-alkylgrupp; och eventuellt omvandlar man den erhållna
 föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart
 15 syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer 4-sulfamoyl-β-
 [4-(2-metoxifenyl)-1-piperazinyl]-propionylanilid.