



(15) Patentti Oy
Patent published 08.07.1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 209/46, 295/13, 207/40, 235/26,
239/90, 263/58

SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	873021
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	08.07.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	08.07.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	11.01.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.04.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
10.07.86 FR 8610114 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Les Laboratoires Meram S.A., 4, boulevard Malesherbes, 75008 Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Buzas, Andre, 25, route de Versailles, 91570 Bievres, France, (FR)
2. Merour, Jean Yves, 216, allée des Pervenches, 45160 Olivet, France, (FR)
3. Ollivier, Roland, 94, rue des Fauvettes, 45160 Olivet, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Tampereen Patenttitoimisto Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeutisesti aktiivisten bentsihydryloksietyylipiperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva benshydrioxietylpipezinderivat

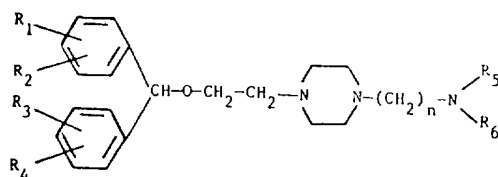
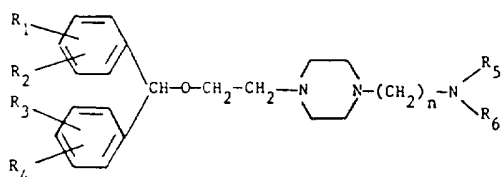
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 66178, EP A 113226, FR A 2276824

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö kohdistuu bentsihydryloksietyylipiperatsiinijohdannaisiin, joilla on kaava:

Uppfinningen avser bentzhydrioxietylpipezinderivat med formeln:



Keksintö kohdistuu myös mainittujen johdannaisten valmistusmenetelmiin ja niitä sisältäviin farmaseuttisiin koostumuksiin. Mainituilla johdannaisille on antihistamiiniaktiivisuus ilman rauhoittavaa osatekijää.

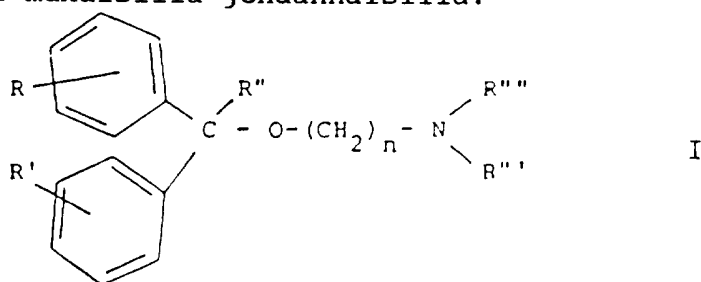
Uppfinningen avser också framställningsförfaranden av nämnda derivat och farmaceutiska kompositioner innehållande dessa. Nämnda derivat uppvisar antihistaminisk aktivitet utan lugnande delfaktor.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten bentshydriyloksi-
etyylipiperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on uusien bentshydriyloksi-
5 etyylipiperatsiinijohdannaisten valmistusmenetelmät.

Nykyään tunnetaan jo lukuisia bentshydrolijohdannaisia,
joilla on eri terapeuttisia aktiivisuuksia. Näillä
yleiskaavan I mukaisilla johdannaisilla:

10



15

jossa R, R' merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,
alkyyliä, alkoksia tai halogeenia ja R'' on joko vety
tai alkyyli,
yksikkö NR'''R'''', merkitsee substituoitua dialkyyliami-
no-, alkyyliamino-, pyrrolidino-, piperidino-, morfo-
20 lino- tai piperatsiinoryhmää,
on kuitenkin vaikutusta keskushermostoon ja erityisesti
rauhottava osatekijä. Tässä asiassa voidaan viitata
seuraaviin dokumentteihin:

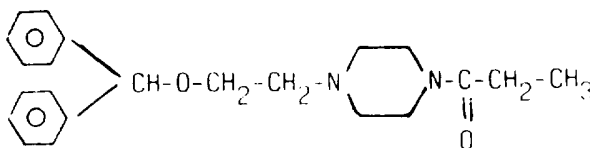
25

- BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY 4. painos, osa III,
Manfred WOLFF, ss. 559-564, julk. WILEY N.Y.
- J. M. MELON ja A. BUZAS, FR 7423262 ja FR 7613592
- GOOTJES J. et al, EP 0099148.

30

Ranskalainen hakemusjulkaisu 2276824 kuvaa alla olevan
kaavan mukaisia bentshydriyloksietyylipiperatsiinijoh-
dannaisia:

35



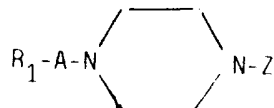
Yhdisteillä on spasmolyyttistä aktiivisuutta, ja niiden rakenteessa piperatsiinin vieressä on
 -C-CH₂-CH₃ -ryhmä.

5

"
O

Eurooppalainen hakemusjulkaisu 113266 kuvaa alla olevan kaavan mukaisia bentshydriylipiperatsiini johdannaissia:

15



20

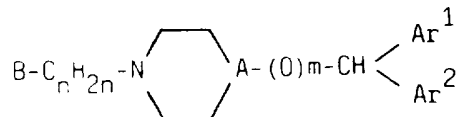
Kaavassa A on alempi alkyyli, Z on bentshydriyli mahdollisesti halogeenilla substituotuna ja R₁ on amino, aryyli, pyridyyli, asyyli tai asylamino, ja aryyli ja pyridyyli on substituoitu nitro-, amino- tai asylaminoryhmällä (erityisesti ftalimido), sillä ehdolla, että Z on halogeenilla substituoitu bentshydriyli kun R₁ on amino.

25

Yhdisteillä on antiallergista aktiivisuutta. Yhdisteperhe ei edusta bentshydriyloksietyyli piperatsiini johdannaissia, vaan bentshydriylipiperatsiini johdannaissia.

30

Suomalaisessa patentissa 66178 kuvataan alla olevan kaavan mukaisia yhdisteitä:



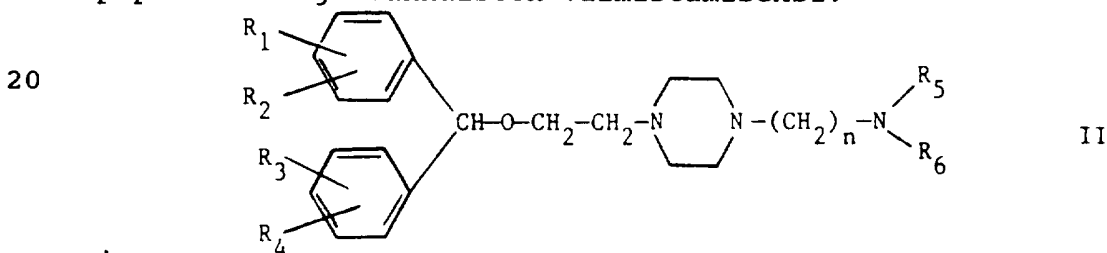
35

Kaavassa B on erityisesti substituomaton oksokinatsooliiniryhmä, m = 0 tai 1, A on >N- tai >CH-, sillä ehdolla, että A:n ollessa >N-, m on 0 ja A:n ollessa >C-, m on 1. Lisäksi Ar¹ ja Ar² ovat erityisesti etyyli ryhmä.

- Yhdisteet ovat bentshydryloksipiperidiinin ($A = \text{>C-}$ ja $m = 1$) tai bentshydrylipiperatsiinin ($A = \text{>N-}$ ja $m = 0$) johdannaisia, ja niillä on antihistamiiniaktiivisuutta ja antianafylaktista aktiivisuutta. Ne eroavat bentshydryloksietyylipiperatsiinista, koska niillä ei ole samanaikaisesti oksietyyliketjua ja piperatsiinirengasta.

- Nyt on löydetty uusi yhdisteperhe, jonka yhdisteillä on antihistamiiniaktiivisuus, joka on identtinen tai jopa parempi edellä mainittujen johdannaisten aktiivisuuteen verrattuna, mutta joilla ei ole rauhoittavaa osatekijää.

- Keksintö kohdistuu menetelmään em. yhdisteperheeseen kuuluvien, seuraavaa yleiskaavaa II vastaavien, terapeuttisesti aktiivisten bentshydryloksietyylipiperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi:

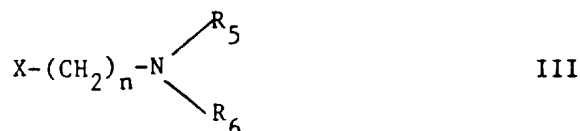


jossa:

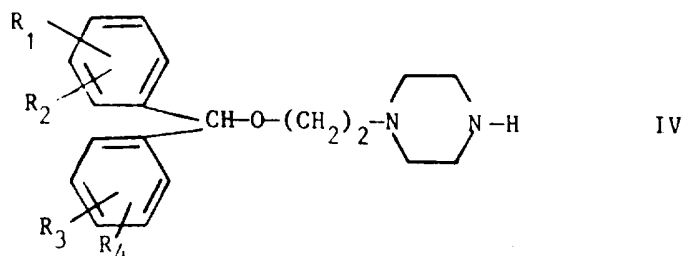
- 25 R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 , riippumatta toisistaan merkitsevät vetyatomia, halogeeniatomia, alempaa alkyyli ryhmää, alempaa alkoksiryhmää tai trifluorometyyli ryhmää; n on lukujen 1-6 välillä oleva kokonaisluku, nämä mukaanlukien;
- 30 R_5 ja R_6 merkitsevät toinen vetyatomia ja toinen hydroksyyli-, karboksyyli- tai nitror ryhmällä substituoitua bentsoyyliryhmää tai substituoimatonta bentsoyyliryhmää; tai
- 35 R_5 ja R_6 muodostavat sen tyypin kanssa, johon ne ovat liittyneet, 5- tai 6-jäsenisen substituoitua tai substituoimattoman heterosyklisen ryhmän, joka on valittu seuraavien ryhmien joukosta: sukkinimidyyli, 4-fenyyli sukkinimidyyli, ftalimidyyli, naftalimidyyli,

ftalimidinyyli, 3-hydroksiftalimidinyyli, 2-oksobentsi-
midatsolinyyli, 3-bentsyyli-2-oksobentsimidatsolinyyli,
1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioksokinatsolinyyli, 3,4-
dihydro-4-oksokinatsolinyyli, 3,4-dihydro-4-okso-2-
5 metyylikinatsolinyyli, 3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-2,6-
diokso-1H-purinyyli, 3,7-dihydro-3,7-dimetyyli-2,6-
diokso-1H-purinyyli. Menetelmälle on tunnusomaista,
että kun

- 10 (a) NR_5R_6 merkitsee yhtä seuraavista ryhmistä:
sukkinimidyyli, 4-fenyylisukkinimidyyli, ftalimi-
dyyli, naftalimidyyli, 2-oksobentsimidatsolinyyli,
3-bentsyyli-2-oksobentsimidatsolinyyli, 3,4-
dihydro-4-okso-kinatsolinyyli, 3,4-dihydro-2-
15 metyyli-4-oksokinatsolinyyli, 3,7-dihydro-1,3-
dimetyyli-2,6-dioksi-1H-purinyyli, 3,7-dihydro-
3,7-dimetyyli-2,6-diokso-1H-pyrinyyli, 1,2,3,4-
tetrahydro-2,4-dioksokinatsolinyyli, menetelmässä
20 kaavan III mukainen johdannainen:



jossa n , R_5 ja R_6 ovat kuten edellä on määriteltä
ja X on halogeeni- tai tosyyliryhmä, saatetaan
30 reagoimaan palautusjäähdytyksessä kaavan IV
mukaisen bentshydryloksietyylipiperatsiinin
ylimäärän kanssa:

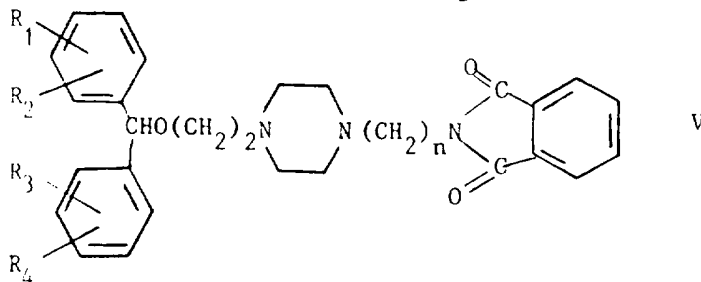


jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat kuten edellä on määriteltä, reagoinnin tapahtuessa sopivassa liuottimessa, kuten tolueenissa, ksyleenissä tai metyylietyyliketonissa, ja kun

5

- (b) NR_5R_6 merkitsee ftalimidinyyliryhmää, menetelmässä pelkistetään sinkin läsnäollessa ja palautusjäähdytyksessä kaavan V mukaista yhdistettä:

10



15

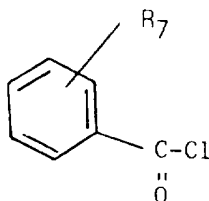
joka on saatu kohdan (a) mukaisella menetelmällä, ja kun

- (c) NR_5R_6 on 3-hydroksiftalimidinyyliryhmä, menetelmässä saatetaan kohdassa (b) määriteltä kaavan V mukainen yhdiste reagoimaan natriumborohydridin kanssa sopivissa liuottimissa, kuten esim. metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa, ja kun

- (d) R_5 on vety ja R_6 on 3-karboksibentsoyyliryhmä, kohdassa (b) määriteltä kaavan V mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan natriumsulfidin vesiliuoksen kanssa alle 5°C lämpötilassa, ja kun

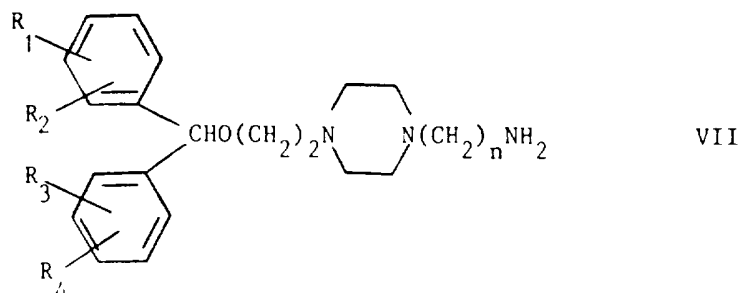
- (e) R_5 merkitsee vetyatomia ja R_6 on bentsoyyliryhmä, mahdollisesti hydroksi- tai nitroryhmällä substituoituna, menetelmässä kaavan VI mukainen happokloridi:

35



VI

jossa R_7 on vety, hydroksiryhmä tai nitroryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen amiinin kanssa:



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat kuten edellä on määriteltty, reagoinnin tapahtuessa pyridiinin läsnäollessa inertissä liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseenissä tai tolueenissa, tai klooratussa liuottimessa, esim. kloroformissa tai metyleenikloridissa.

Tässä selityksessä termi "alempi alkyylili" merkitsee tyydyttyneitä tai tyydyttymättömiä alifaattisia hiilivetyradikaaleja, jotka sisältävät 1-6 hiiliatomia, ja edullinen alkyyliryhmä keksinnön tarkoituksia varten on metyyliiryhmä; termi "alempi alkoksi" merkitsee edellä määritellyllä alemmalla alkyylillä substituotua hydroksiryhmää. Bentsoyyliryhmä on substituoitu hydroksi-, karboksi- tai nitroryhmällä edullisesti asemassa 2.

Saadut johdannaiset voidaan muuttaa niiden happoadditiosuoloiksi, jotka voidaan saada aikaan klassisilla menetelmillä farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen aikaansaamiseksi. Suolat voidaan muodostaa yleisesti käytettyjen happojen kanssa, joita on esim. etikkahappo, kloorivetyhappo, trifluoroetikkahappo, ja metaanisulfonihappo.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia ja varsinkin antihistamiinisia ja kouristusta vastustavia ominaisuuksia ja ne soveltuvat erityisesti kouristustilojen ja allergioiden hoitoon.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saatuja johdannaisia voidaan käyttää farmaseuttisiin koostumuksiin, jotka sisältävät keksinnön mukaista johdannaista vaikuttavana aineosana yhdistettynä farmaseuttisesti hyväksyttävään väliaineeseen. Koostumukset voivat olla suun kautta annettavia tai ruiskeena annettavia koostumuksia. Ne voivat olla liuosten, puristeiden, pillereiden, geelivalmisteiden tai ruiskeena annettavien koostumusten muodossa.

Keksintöä kuvataan seuraavassa yksityiskohtaisemmin seuraavien havainnollisten esimerkkien avulla:

Valmistetut johdannaiset on identifioitu ja karakterisoitu niiden NMR- ja infrapunaspektrien tulkinnan avulla sekä niiden alkuaineanalyysin avulla.

ESIMERKKI 1: 1-[2-(bentshydryloksi)etyyli]-4-[(ftalimido)-metyyli]piperatsiinin dimetaanisulfonaatti (1)

Reaktoriastiaan sijoitettiin 7,35 g ftalimidia, 14,8 g bentshydryloksietyylipiperatsiinia 70 ml:ssa absoluuttista etanolia. Lisättiin tipoittain 0°C:ssa 5 ml 35% formaldehydiliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia tässä lämpötilassa. Saostuma suodatettiin ja uudelleenkiteytettiin 50 ml:ssa etanolia (s.p. = 124°C).

Saatuun 9 g:aan tuotetta, joka oli liuotettu 50 ml:aan asetonia, lisättiin 3,7 g metaanisulfonihappoa. Kiinteä aine suodatettiin ja saatiin 12,2 g dimetaanisulfonaattia (s.p. = 116°C), jonka bruttokaava on $C_{28}H_{29}N_3O_3 \times 2(CH_4O_3S)$.

Alkuaineanalyysi :

laskettu % : C : 55,64 H : 5,72 N : 6,49 S : 9,89
10 havaittu % : C : 55,56 H : 5,48 N : 6,48 S : 9,82

NMR-spektri (emäs, $CDCl_3$, sisäinen referenssi TMS) :

7,5 ppm (m), 4H (ftalimido); 7,0 ppm (s), 10H ($\emptyset_2C$);
15 5,1 ppm (s), 1H (CH-O); 4,4 ppm (s), 2H (N-CH₂-N);
3,4 ppm (t), 2H (CH₂-O); 2,5 ppm (m), 10H (CH₂-N)

IR-spektri (1% KBr:ssa) :

20 1780 cm^{-1} (C=O Asym.), 1710 cm^{-1} (C=O Sym.), 1190 cm^{-1}
(SO₂), 1050 cm^{-1} (SO₂)

ESIMERKKI 2 : 1-[2-(bentshydryloksi)etyyli]-4-[2-(ftalimido)etyyli]-piperatsiinin dimetaanisulfonaatti (2)

25 Reaktioastiaan sijoitettiin 15,3 g bromoetyyliftalimidia, 36 g bentshydryloksietyylipiperatsiinia, 500 mg kaliumjodidia 250 ml:ssa vedetöntä tolueenia. Reaktio-seosta kuumennettiin 6 tunnin ajan 120°C:ssa. Jäännös
30 erotettiin 100 ml:lla vettä. Lisäuuutto suoritettiin 100 ml:lla tolueenia. Liuottimet kuivatettiin ja haihdutettiin. Näin saatiin 27 g öljyä, joka kiteytyi etanolissa. Kiinteä aine suodatettiin ja saatiin 25,5 g kiteitä (s.p. = 101°C).

Tähän 25,5 g:aan kiinteää ainetta, joka oli liuotettu 100 ml:aan asetonia, lisättiin 10,5 g metaanisulfonihappoa. Suodatus suoritettiin ja näin saatiin 34 g dimetaanisulfonaattia (s.p. = 124°C), jonka bruttokaava
 5 on: $C_{29}H_{31}N_3O_3 \times 2(CH_4O_3S)$.

Alkuaineanalyysi :

laskettu % : C : 59,26 H : 5,94 N : 6,35 S : 9,69
 10 havaittu % : C : 59,24 H : 5,99 N : 6,36 S : 9,79

NMR-spektri (emäs liuoksena $CDCl_3$:ssa, referenssi TMS):

7,6 ppm (m) , 4H, (ftalimido); 7,1 ppm (m), 10H, ($\emptyset_2C$);
 15 5,3 ppm (s) , 1H, (CH-0); 3,8 ppm (t), 2H, (CH₂-N-C=0);
 3,5 ppm (t) , 2H, (CH₂-0); 2,5 ppm (m), 12H, (CH₂-N).

IR-spektri (1% KBr:ssa) :

20 1780 cm^{-1} (C=O Asym.); 1710 cm^{-1} (C=O Sym.); 1200 cm^{-1}
 (SO₂); 1070 cm^{-1} (SO₂).

ESIMERKKI 3 : 1-[2-(bentshydrioksi)etyyli]-4-[2-(ftalimidino)etyyli]-piperatsiinin dimetaanisulfonaatti

25 (22)

Reaktioastiaan sijoitettiin 12 g 1-[2-(bentshydrioksi)etyyli]-4-[2-(ftalimido)etyyli]piperatsiinia ja 8,4 g sinkkiä 45 ml:ssa jääetikkaa. Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 5 tunnin ajan. Erotus suoritettiin
 30 100 ml:lla 2N kloorivetyhappoa ja 100 ml:lla bentseeniä. Dekantoinnin jälkeen vesifaasi tehtiin alkaaliseksi NaHCO₃:lla 100 ml:n metyleenikloridimäärän läsnäollessa. Liuottimet kuivattiin ja haihdutettiin. Näin
 35 saatiin 7,4 g kiinteää ainetta, joka uudelleenkiteytyi etanolissa (s.p. : 107°C).

Dimetaanisulfonaatti valmistettiin asetonissa saattamalla kiinteä aine reagoimaan 3,2 g:n metaanisulfonihappomäärän kanssa. Saatiin 10,3 g dimetaanisulfonaattia, jonka sulamispiste (s.p. = 135°C) ja jolle kehitetty kaava on: $C_{29}H_{33}N_3O_2 \times 2(CH_4O_3S)$.

Alkuaineanalyysi :

laskettu % : C : 57,50 H : 6,34 N : 6,41 S : 9,89
havaittu % : C : 57,61 H : 6,48 N : 5,53 S : 9,95

NMR-spektri (emäs liuoksena $CDCl_3$:ssa, referenssi TMS):
7,5 ppm (m), 1H, (ftalimido); 7,1 ppm (s), 10H, ($\emptyset_2C$);
6,2 - 7,4 ppm (m), 3H, (ftalimido); 5,2 ppm (s), 1H, (CHO)
4,3 ppm (s), 2H, ($N-\underline{CH_2}$)- $\emptyset$; 3,6 ppm (t), 2H, ($CH_2N-C=O$);
3,4 ppm (t), 2H, (CH_2-O); 2,6 ppm (m), 12H, (CH_2-N).

IR-spektri (1% KBr:ssa) :

1665 cm^{-1} (C=O); 1230 cm^{-1} (SO_2); 1070 cm^{-1} (SO_2)

ESIMERKKI 4 : 1-[2-(bentshydryloksi)etyyli]-4-[3-(hydroksiftalimidino)etyyli]-piperatsiinin dimetaanisulfonaatti) (23)

Reaktoriastiaan sijoitettiin 15 g 1-[2-(bentshydryloksi)etyyli]-4-[2-(ftalimido)-etyyli]piperatsiinia 100 ml:ssa metanolia 90°C:ssa. Lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana 30°C:ssa liuosta, jossa oli 4,8 g natriumborohydridiä 100 ml:ssa metanolia. Seosta sekoitettiin 7 tunnin aikana 30°C:ssa ja sen jälkeen 10 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuos suodatettiin ja liuottimet

5 haihdutettiin. Öljy otettiin talteen 100 ml:lla bentseeniä. Lisättiin 50 ml 1N kloorivetyhappoa ja muodostunut saostuma suodatettiin. Vesifaasi tehtiin alkaliseksi NaHCO_3 :lla metyleenikloridin läsnäollessa (100 ml). Liuottimet kuivattiin ja haihdutettiin. Saatiin 6,4 g väritöntä öljyä.

10 Dimetaanisulfonaatti valmistettiin saattamalla eetteriin liuotettu saatu tuote reagoimaan metaanisulfonihapon kanssa. Saatiin kiinteä aine, jolla sulamispiste s.p. = 98°C ja bruttokaava: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \times 2(\text{CH}_4\text{O}_3\text{S})$.

Alkuaineanalyysi :

15 laskettu % : C : 56,10 H : 6,18 N : 6,33 S : 9,65
havaittu % : C : 56,09 H : 6,15 N : 6,28 S : 9,52

20 NMR-spektri (emäs liuoksena CDCl_3 :ssa, referenssi TMS):
6,9 - 7,6 ppm (m), 14H, (aromaattiset); 5,4 ppm (s), 1H, (CHOH), 5,1 ppm (s), 1H, (CH-O); 4,5 ppm (s), 1H, (OH); 3,8 ppm (t); 2H, ($\text{CH}_2\text{-N-CO}$); 3,3 ppm (t), 2H, (CH_2O); 2,5 ppm (m), 12H, (CH_2N).

25 IR-spektri (1% KBr:ssa) :

3240 cm^{-1} (OH), 1680 cm^{-1} (C=O), 1200 cm^{-1} (SO_2),
1060 cm^{-1} (SO_2).

30 ESIMERKKI 5 : 1-[2-(bentshydrioksi)etyyli]-4-[2(karboksibentsamido)-etyyli]-piperatsiini (48)

35 Reaktoriastiaan sijoitettiin 20 g 1-[2-(bentshydrioksi)etyyli]-4-[2-(ftalimido)-etyyli]-piperatsiinia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania. Lisättiin tipoitain 0°C :ssa liuos, jossa oli 20,4 g $\text{Na}_2\text{S} \times 9\text{H}_2\text{O}$ 80 ml:ssa vettä. Dekantointi suoritettiin ja liuottimet haihdutettiin.

Kiinteä aine otettiin talteen 50 ml:aan vettä ja 100 ml:aan metyleenikloridia. Liuoksen jäähtymisen jälkeen pH säädettiin 3,7:ksi ja uutto suoritettiin 2 x 50 ml:lla metyleenikloridia. Kuivaus suoritettiin ja
5 liuottimet haihdutettiin. Saatiin 17 g kiinteää ainetta, jolla sulamispiste s.p. = 45°C ja bruttokaava: $C_{29}H_{33}N_3O_4$.

Alkuaineanalyysi :

10

laskettu % : C : 71,46 H : 6,78 N : 8,62

havaittu % : C : 71,42 H : 6,74 N : 8,70

NMR-spektri (liuotin: $CDCl_3$, sisäinen referenssi TMS) :

15

10 ppm (s), 1H, (COOH); 7,8 ppm (s), 1H, (NH); 6,7 - 7,3 ppm (m), 14H, ($\emptyset$); 5,0 ppm (s), 1H, (CH-O); 2,2 - 3,7 ppm (m) 16H, (CH_2 -N).

20

IR-spektri (1% KBr:ssa) :

3200 cm^{-1} (OH), 1650 cm^{-1} (C=O).

ESIMERKIT 6-38

25

Toistamalla jotain esimerkkien 1-5 suoritustapaa saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt yhdisteet, jossa taulukossa esiintyvät myös edellisten esimerkkien 1-5 yhdisteet.

5

ESIMERKKI 39: 1-[2-bentshydryloksietyyli]-4-[2-(hydrok-
sibentsamidoetyyli)piperatsiini]:n dimetaanisulfonaat-
ti(5)

- 10 Tuote valmistettiin esimerkin 2 menetelmällä. Reaktio-
astiaan sijoitettiin 8,4 g N-(2-bromoetyyli)-3,4-
dihydro-2,4-diokso-2H-1,3-bentsoksatsiinia (0,0311
mol), 18,4 g bentshydryloksietyyli-piperatsiinia
15 (0,0622 mol) ja 250 mg kaliumjodidia 150 ml:ssa
tolueenia. Reaktioseosta lämmitettiin 6 h ajan
120°C:ssa ja jäännös hydrolysoitiin 100 ml:lla vettä.
Vesifaasi dekantoitiin ja uutettiin uudestaan 50
ml:lla tolueenia. Kuivatut tolueenifraktiot yhdistet-
tiin ja liuotin haihdutettiin. Näin saatiin 16 g
20 raakaa öljyä, joka puhdistettiin piidioksidikolonissa
suoritetussa kromatografiassa. Puhdas tuote eristettiin
ja saatiin 6,65 g haluttua johdannaista. Tähän 6,65
g:aan asetoniin (50 ml) liuotettua öljyä lisättiin
2,3 ekvivalenttia metaanisulfonihappoa. Kiteet kuivat-
25 tiin linkoamalla ja näin saatiin 7,8 g seuraavan
bruttokaavan mukaista dimetaanisulfonaattia:
 $C_{28}H_{33}N_3O_3$, 2 CH_3SO_3H .

Esimerkki 6: 1-[2-(bentshydryloksi)etyyli]-
4-[2-(2-nitrokarboksiamido)etyyli]piperatsiini:n
dimetaanisulfonaatti (49)

5

a) 1-[2-(bentsyhydryloksi)etyyli]-4-[syanometyyli]-
piperatsiini

10

30 g bentshydryloksietyyli-piperatsiinia, 17,5 g vedetöntä
 K_2CO_3 ja 150 ml dimetyyli-formamidia sijoitettiin
reaktoriin. Lisättiin tipoittain 9,32 g klorometyyli-
syanidia liuoksessa 15 ml:ssa DMF:a. Seosta hämmennet-
tiin huoneenlämmössä 16 h ajan. Liuos suodatettiin ja
liuotin haihdutettiin. Öljy otettiin talteen 100
ml:lla etyyli-etteriä ja pestiin 100 ml:lla kylläistä
NaCl-liuosta ja sen jälkeen vedellä. Kuivauksen jälkeen
liuotin haihdutettiin. Saatiin 31 g väritöntä öljyä
(saanto 92 %).

15

20

b) 1-[2-(bentshydryloksi)etyyli]-4-[2-aminoetyyli]-
piperatsiini

25

31 g 1-[2-(bentshydryloksi)etyyli]-4-[syanometyyli]-
piperatsiinia ja 200 ml tetrahydrofuraania sijoitettiin
reaktoriin. Lisättiin tipoittain 0°C:ssa 5,50 g $AlLiH_4$
suspensiossa 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta
kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 12 h ajan.
Liuoksen jäähdyttyä lisättiin 10 ml vettä ja sen
jälkeen 6 ml 15 % NaOH. Dekantoinnin ja kuivauksen
jälkeen liuotin haihdutettiin ja saatiin 29,3 g
oranssinväristä öljyä.

30

- 5 c) 1-[2-(bentshydryloksi)etyyli]-4-[2-(2-nitrokarboksi-amido)etyyli]piperatsiinin dimetaanisulfonaatti

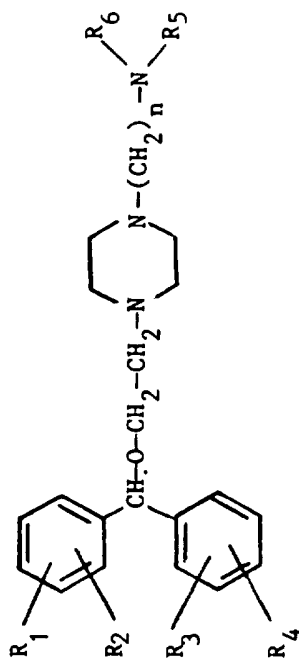
5,4 g 2-nitrobentsoyylikloridia ja 60 ml bentseeniä sijoitettiin reaktoriin. Lisättiin tipoittein 0°C:ssa
10 10 g 1-[2-(bentshydryloksi)etyyli]-4-[2-aminoetyyli]-piperatsiinia liuoksessa 5 ml:ssa trietyyliamiinia ja 15 ml:ssa bentseeniä. Seosta hämmennettiin huoneenlämmössä 12 h ajan. Tämän jälkeen lisättiin 150 ml vettä ja 50 ml metyleenikloridia. Dekantoinnin jälkeen
15 orgaaninen faasi pestiin 100 ml:lla vettä. Kuivauksen jälkeen liuottimet haihdutettiin, ja saatiin 10,2 g oranssinväristä öljyä, jolle suoritettiin kromatografia piidioksidigeelissä. Näin saatiin 5,9 g väritöntä öljyä.

20

Dimetaanisulfonaatti valmistettiin antamalla 5 g öljyä reagoida 2 g metaanisulfonihappomäärän kanssa. Näin saatiin 6,8 g dimetaanisulfonaattia (s.p.: 170°C), jonka bruttokaava on $C_{28}H_{32}N_4O_4$, $2(CH_4O_3S)$.

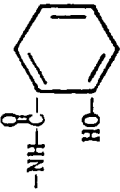
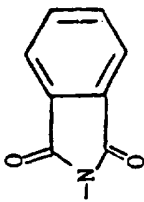
25

TAULUKKO I

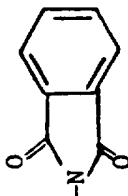
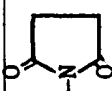
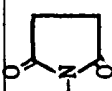
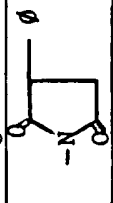
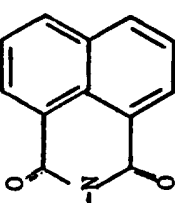


N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	NR ^{5,6}	Bruttokaava	Suola	Sulamispiste °C	Valmistus- kuten esi- merkissä n°
1	H	H	H	H	1		C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₃	2xCH ₃ SO ₃ H	116	1
2	H	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₃	"	124	2
3	H	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₂	"	135	3
4	H	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₃	"	98	4

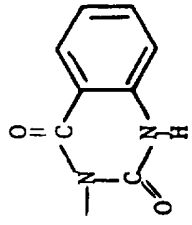
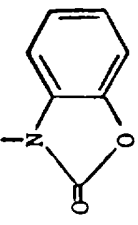
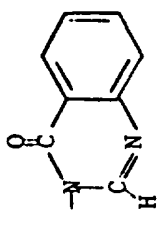
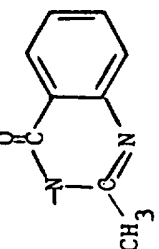
TAULUKKO I (jatkoa)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	NR ⁵ R ⁶	Bruttokaava	Suola	Sulamispiste °C	Valmistus kuiten esimerkissä n°
5	H	H	H	H	2		C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₃	2xCH ₃ SO ₃ H		2
6	4-F	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₃	"	133	2
7	4-Cl	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₃	"	141	2
8	4CH ₃ O	H	H	H	2		C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₄	"		2
9	4CH ₃ O	H	H	H	2		C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₄	2C ₄ H ₉ O ₄	179	2
10	2-Cl	H	H	H	2		C ₂₉ H ₂₉ ClN ₃ O ₃	2xCH ₃ SO ₃ H	94	2
11	3-CF ₃	H	H	H	2		C ₃₀ H ₃₀ FN ₃ O ₃	"		2
12	4-CH ₃	H	H	H	2		C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₃	"	143	2
13	3CH ₃ O	H	H	H	2		C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₄	"	150	2
14	3-Cl	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₃	"	156	2
15	4-Cl	H	4-Cl	H	2		C ₂₉ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	"	190	2

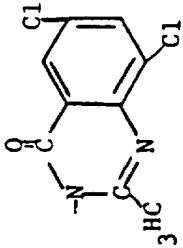
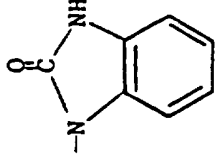
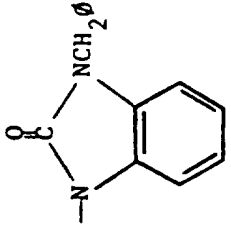
TAULUKKO I (jatkoa)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	NR ⁵ R ⁶	Bruttokaava	Suola	Sulamispiste °C	Valmistustenen esimerkissä n°
16	2-Cl	6-Cl	H	H	2		C ₂₉ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	2xCH ₃ SO ₃ H	175	2
17	2-CF ₃	H	2-CF ₃	H	2		C ₃₁ H ₂₉ F ₆ N ₃ O ₃	"		2
18	H	H	H	H	3		C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₃	"	144	2
19	H	H	H	H	4		C ₃₁ H ₃₅ N ₃ O ₃	"		2
20	H	H	H	H	5		C ₃₂ H ₃₇ N ₃ O ₃	"		2
21	H	H	H	H	6		C ₃₃ H ₃₉ N ₃ O ₃	"		2
22	H	H	H	H	2		C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₃	"	105	2
23	H	H	H	H	2		C ₃₁ H ₃₅ N ₃ O ₃	"	110	2
24	H	H	H	H	2		C ₃₃ H ₃₃ N ₃ O ₃	"	>200	2

TAULUKKO I (jatkoa)

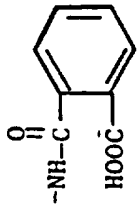
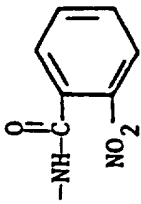
N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	NR ⁵ R ⁶	Bruttokaava	Suola	Sulamispiste °C	Valmistus kutsan esimerkissä n°
25	H	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₃	2CH ₃ SO ₃ H	194	2
26	H	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₃	"	172	2
27	H	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₂	"		2
28	H	H	H	H	2		C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₂	"		2

TAULUKKO I (jatkoa)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	NR ^{5,6}	Bruttokaava	Suola	Sulamispiste °C	Valmistusku- ten esimerkistä n°
29	H	H	H	H	2		C ₃₀ H ₃₂ Cl ₂ N ₄ O ₂	2CH ₃ SO ₃ H	148	2
30	H	H	H	H	2		C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₂	"		2
31	H	H	H	H	3		C ₂₉ H ₃₄ N ₄ O ₂	"		2
32	H	H	H	H	2		C ₃₅ H ₃₈ N ₄ O ₂	"	173	2
33	H	H	H	H	2	Teofylliini	C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₃	"		2
34	H	H	H	H	4		C ₃₀ H ₃₈ N ₆ O ₃	"		2

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	NR ⁵ R ⁶	Bruttokaava	Suola	Sulamispiste °C	Valmistus kuten esimerkissä n°
35	4-F	H	H	H	2	Teofylliini	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₃	2CH ₃ SO ₃ H	156	2
36	4-CH ₃	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₆ N ₆ O ₃	"	160	2
37	4-Cl	H	H	H	2		C ₂₈ H ₃₃ N ₆ ClO ₃	"	159	2
38	4-Cl	H	4-Cl	H	2		C ₂₈ H ₃₂ Cl ₂ N ₆ O ₃	"	175	2
39	4-CH ₃ O	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₆ N ₆ O ₄	"	154	2
40	2-Cl	H	H	H	2		C ₂₈ H ₃₃ ClN ₆ O ₃	"	154	2
41	4-CH ₃	H	H	H	4		C ₃₁ H ₄₀ N ₆ O ₃	"		2
42	4-F	H	H	H	4		C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O ₃	"		2
43	4-Cl	H	H	H	4		C ₃₀ H ₃₇ ClN ₆ O ₃	"	172	2
44	4-F	H	4-F	H	2		C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₆ O ₃	"	164	2
45	4-Cl	H	4-Cl	H	4		C ₃₀ H ₃₆ Cl ₂ N ₆ O ₃	"		2
46	4-CH ₃ O	H	H	H	4		C ₃₁ H ₄₀ N ₆ O ₄	"		2

TAULUKKO I (jatkoa)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	NR ⁵ R ⁶	Bruttokaava	Suola	Sulamispiste °C	Valmistus kutsen esimerkissä n°
47	H	H	H	H	2	Teobromiini	C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₃	2CH ₃ SO ₃ H		2
48	H	H	H	H	2		C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₄	base	45	5
49	H	H	H	H	2		C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₄	2CH ₃ SO ₃ H	170	2

TAULUKKO II

Yhdisteiden 33, 34, 41, 42, 45 ja 46 NMR-spektrit

33 : 2,3 à 3,0 (m) 12H N-CH₂ ; 3,2 (s) 3H N CH₃ ;
 3,3 (t) 2H CH₂O ; 3,4 (s) 3H N CH₃ ;
 4,2 (t) 2H CH₂-(theophyllin) ; 5,2 (s) 1H CH-O ;
 7,0 (s) 10H arom ; 7,3 (s) 1H CH=N

34 : 1,2 à 1,9 (m) 4H C-(CH₂)₂ C ; 2,0 à 2,4 CH₂-N ;
 3,2 (s) 3H CH₃N ; 3,3 (t) 2H CH₂-O ;
 3,4 (s) 3H - CH₃N ; 4,1 (t) 2H CH₂-theophyllin ;
 5,1 (s) 1H CH-O ; 7,1 (s) 10H arom ; 7,9 (s) H CH=N

41 : 1,2 à 2 (m) 4H C-CH₂CH₂-C ; 2,1 (s) 3H CH₃-arom ;
 2,3 à 2,7 (m) 12H CH₂N ; 3,3 (s) 3H CH₃N ;
 3,4 (t) 2H CH₃N ; 4,2 (t) 2H CH₂N(theophyllin) ;
 5,1 (s) 1H CH-O ; 7,0 (m) 9H arom ; 7,2 (s) 1H CH=N

42 : 1,2 à 1,9 (m) 4H C-CH₂CH₂-C ; 2,3 à 2,8 (m) 12H CH₂-N ;
 3,3 (s) 3H CH₃N ; 3,4 (t) 2H CH₂-O ; 3,5 (s) 3H CH₃N ;
 4,2 (t) 2H CH₂-N-theophyllin ;
 5,3 (s) 1H CH-O ; 6,9 (AB) 4H F-arom ;
 7,1 (s) 5H arom , 4 (s) 1H CH=N

45 : 1,3 à 2 (m) 4H C-CH₂CH₂-C ; 2,3 à 2,6 (m) 12H CH₂N ;
 3,3 (s) 3H CH₂N ; 3,4 (t) 2H CH₂-O ; 3,5 (s) 3H CH₃N ;
 4,2 (t) CH₂-N(theophyllin) ; 5,2 (s) 1H CH-O ;
 7,1 (m) 8H arom ; 7,4 (s) 1H CH=N

46 : 1,2 à 2,0 (m) 4H C-CH₂CH₂-C ; 2,3 à 2,8 (m) 12H CH₂N ;
 3,2 (s) 3H CH₃N ; 3,3 (t) 2H CH₂-O ; 3,4 (s) 3H CH₃N ;
 3,6 (s) 3H CH₃O ; 4,1 (t) 2H CH₂-N(theophyllin) ;
 5,1 (s) 1H CH-O ; 6,7 (AB) 4H arom ; 7,0 (s) 9H arom

Keksinnön mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys määritettiin seuraavan suoritusesimerkin mukaisesti:

I - TOKSISUUSKOE

- 5 Kuolettavan annoksen 50 (L.D.₅₀) määrittäminen hiirillä.

10 Tutkitut johdannaiset annettiin vatsaontelonsisäisesti ryhmille, jotka koostuivat viidestä uroshiirestä ja viidestä naarashiirestä, annoksina, jotka olivat suuruudeltaan 0,1 ml/10 g ruumiinpainoa. Kuolettava annos 50 arvioitiin havaitun kuolleisuuden perusteella.

15 Saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa II:

TAULUKKO II

	Johdannainen numero	L.D. ₅₀ <u>mg x kg⁻¹ I.P.</u>
20	2	211
	19	133
	22	146
	32	400
25	33	240
	5	185
	36	178
	49	131

30 II - FARMAKOLOGISET KOKEET

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologiset ominaisuudet määritettiin käyttäen seuraavia testejä:

Kokeiden pöytäkirjatA - Spontaanin liikuntakyvyn tutkimus

5 Hiirten liikunta-aktiviteetti määritettiin Boissier'in ja Simon'in fotoelektrisen aktimetrin avulla.

10 Hiiret sijoitettiin viiden erissä kannella suljettuun laatikkoon, jonka läpäisi kaksi kohtisuoraa valonsädettä, joita hiiret siirtyessään leikkasivat.

Nämä siirtymiset laskettiin laskurilla, joka luettiin 30 minuutin ja tunnin jälkeen.

15 B - Tutkimuskäyttäytyminen

30 minuuttia keksinnön mukaisten johdannaisten vatsaontelonsisäisen antamisen jälkeen jokainen hiiri sijoitettiin automatisoidulle reikäpöydälle 5 minuutin ajaksi, ja joka minuutti merkittiin muistiin tutkittujen reikien lukumäärä.

20 Saaduista tuloksista voidaan laskea tehollinen annos 50.

25 C - Lihaksia rentouttava vaikutus (vetovoimakoe)

Tämä testi arvioi etukäpälistään vaakasuoralla metallilangalla olevassa hiiressä esiintyvät tai esiintymättömät suoristukset.

30 Niiden hiirten lukumäärä merkitään muistiin, jotka eivät pystyneet tarttumaan toisella takakäpäälällään lankaan viiden sekunnin sisällä. Tehollinen annos 50 voidaan laskea saatujen tulosten perusteella.

35

D - Vaikutus pentobarbitaalin kanssa

5 Mahdollista barbituraattien aiheuttaman unen lisääntymistä tutkitaan antamalla vatsaontelonsisäisesti testattavaa tuotetta 5 minuuttia ennen pentobarbitaalin vatsaontelonsisäistä ruisketta.

Saatujen tulosten perusteella voidaan laskea tehollinen annos 50.

10

E - Periferaalinen kivuntuntoa turruttava aktiivisuus

15 Hiirelle aiheutetaan vatsaontelon kipu fenyylibentsokinin (PBQ) vatsaontelonsisäisesti annettavalla ruiskeella. Vatsan vääntöliikkeen ilmaisevan kipuoireen vähenemistä tutkitaan antamalla ruiskeena testattavaa tuotetta 30 minuuttia ennen PBQ:n annostusta.

20 Tehollinen annos 50 lasketaan kipuoireen prosentuaalisen vähenemisen perusteella suhteessa vertailueläimiin.

F - Keuhkoputken kouristus histamiiniliuoksen sisäänhengityksen johdosta

25 Marsut sijoitetaan suljettuun kammioon, johon sumutetaan histamiinia, ja valitaan vain ne, jotka osoittavat hyvin selviä tukehtumisen merkkejä 4 minuutin kuluessa.

30 Tutkittava aine annetaan marsujen ryhmille 30 minuuttia ennen uutta vaihetta kammiossa histamiinin vastustuskyvyn tarkkailemiseksi. Marsu katsotaan suojatuksi, jos se pysyy 10 minuutin ajan histamiiniaaerosolissa ilman, että siinä on havaittavissa tukehtumisen merkkejä.

35 Tehollinen annos 50 lasketaan saatujen tulosten perusteella.

G - Antihistamiiniaktiivisuus

Tutkimus annoksesta, joka suojelee 50% marsuista histamiinin kuolettavaa annosta vastaan.

5

Tuote annetaan 30 minuuttia ennen histamiinin kloorihydraatin laskimonsisäistä ruisketta. Saatujen tulosten perusteella lasketaan tehollinen annos 50.

10

Tulokset

Saadut tulokset on koottu jäljempänä seuraavaan taulukkoon III.

15

Vertailevat kokeet

20

Vertailun vuoksi edellä olevat testit on toteutettu Terfenadiinilla, joka edustaa tekniikan tason mukaista yhdistettä; tämä yhdiste on antanut seuraavat tulokset edellä määritellyissä eri testeissä.

HIIRI

25

Toksisuus vatsaontelonsisäisesti annettuna
Liikeaktiivisuus

$L.D._{50} = 100 \text{ mg.kg}^{-1}$ I.P.

merkittävä vähennys arvolla
 25 mg.kg^{-1} I.P.

30

Tutkimuskäyttäytyminen
Lihaksia rentouttava
vaikutus - vetovoimakoe

$E.D._{50} = 37 \text{ mg.kg}^{-1}$ I.P.

$E.D._{50} = 31 \text{ mg.kg}^{-1}$ I.P.

Vaikutus pentobarbitaalin kanssa

$E.D._{50} = 25 \text{ mg.kg}^{-1}$ I.P.

Periferaalinen kivuntuntua turruttava

35

aktiivisuus

$E.D._{50} = 3,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ I.P.

MARSU

5	Keuhkoputken kouristus suun kautta annettuna	$E.D._{50} = 1,60 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ P.O.}$
	Histamiinishokki suun kautta annettuna	$E.D._{50} = 2,58 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ P.O.}$

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä saadut tulokset on esitetty taulukossa III.

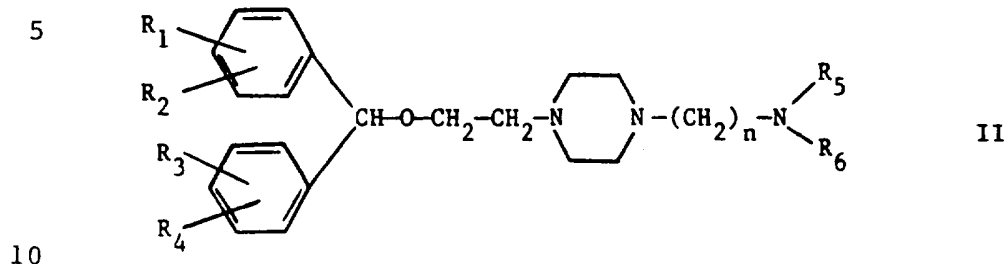
- 10 Nämä tulokset osoittavat, että testatun tekniikan tason mukaisen yhdisteen suhteen keksinnön mukaiset yhdisteet osoittavat oleellisesti yhtäsuurta tai suurempaa anti-histamiiniaktiivisuutta, mutta niillä ei ole rauhoittavaa osatekijää.

TAULUKKO III Farmakologisten kokeiden tulokset

Johdannai- nen n:o	Liike-ak- tiivisuus (hiiri) mg.kg ⁻¹ I.P.	Tutkimuskäyt- täytyminen (hiiri) mg.kg ⁻¹ I.P.	Lihaksia rentout- tava vaikutus Vetovoimakoe (hiiri) mg.kg ⁻¹ I.P.	Vaikutus pento- barbitaalin kanssa (hiiri) mg.kg ⁻¹ I.P.	Periferaalinen kivuntuntua tur- rutava aktii- visuus (hiiri) DE ₅₀ mg.kg ⁻¹	Keuhkoputken kouristus (marsu) DE ₅₀ mg.kg ⁻¹	Histamiini- shokki (marsu) DE ₅₀ mg.kg ⁻¹
2	ei muutosta arvolla 50	ei muutosta arvolla 50	ei muutosta arvolla 100	ei vaikutusta arvolla 25	3,12 (I.P.)	3,67 (I.P.)	2,03 (I.P.)
19	ei muutosta arvolla 25	ei muutosta arvolla 25	ei muutosta arvolla 25	ei vaikutusta arvolla 25	1,56 (I.P.)	5,34 (P.O.)	2,20 (P.O.)
22	ei muutosta arvolla 25	ei muutosta arvolla 12,5	ei muutosta arvolla 25	ei vaikutusta arvolla 25	35 (P.O.)	3,96 (I.P.)	3,25 (I.P.)
32	ei muutosta arvolla 25	ei muutosta arvolla 25	ei muutosta arvolla 25	ei vaikutusta arvolla 6,25	-	33% arvolla 12,5 (P.O.)	2,30 (P.O.)
33	ei muutosta arvolla 12,5	ei muutosta arvolla 25	ei muutosta arvolla 25	ei vaikutusta arvolla 12,5	0	0,59 (P.O.)	2,57 (P.O.)
5	aktiivisuuden lisääntyminen	ei muutosta arvolla 25	ei muutosta arvolla 25	ei vaikutusta arvolla 25	6,25 (S.C.)	2,06 (I.P.)	5,24 (P.O.)
36	lisääntyminen heikolla an- nostuksella	ei muutosta arvolla 25	ei muutosta arvolla 25	ei muutosta arvolla 25	1,56 (S.C.)	0,19 (P.O.)	0,55 (P.O.)
	ei muutosta vahvalla an- nostuksella						
49	aktiivisuuden lisääntyminen	ei muutosta arvolla 25		ei vaikutusta arvolla 25	2,6 (S.C.)	3,125 (P.O.)	

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä seuraavaa yleiskaavaa II vastaavien, terapeuttisesti aktiivisten bentshydryloksietyyli-piperatsiini johdannaisten valmistamiseksi:



jossa:

15 R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 , riippumatta toisistaan merkitsevät vetyatomia, halogeeniatomia, alempaa alkyyli-ryhmää, alempaa alkoksiryhmää tai trifluorometyyli-ryhmää; n on lukujen 1-6 välillä oleva kokonaisluku, nämä mu-

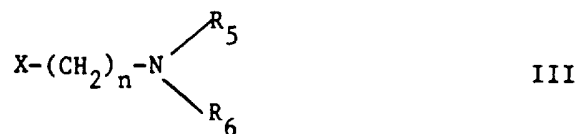
20 kaanlukien; R_5 ja R_6 merkitsevät toinen vetyatomia ja toinen hydroksyyli-, karboksyyli- tai nitroryhmällä substituotua bentsoyyliryhmää tai substituomatonta bentsoyyliryhmää; tai

25 R_5 ja R_6 muodostavat sen typen kanssa, johon ne ovat liittyneet, 5- tai 6-jäsenisen substituoitun tai substituoimattoman heterosyklisen ryhmän, joka on valittu seuraavien ryhmien joukosta: sukkinimidyyli, 4-fenyyli-sukkinimidyyli, ftalimidyyli, naftalimidyyli, ftalimidinyyli, 3-hydroksiftalimidinyyli, 2-okso-bentsimidatsolinyyli, 3-bentsyyli-2-oksobentsimidatsolinyyli, 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioksokinatsolinyyli, 3,4-dihydro-4-oksokinatsolinyyli, 3,4-dihydro-4-okso-2-metyylikinatsolinyyli, 3,7-dihydro-1,3-

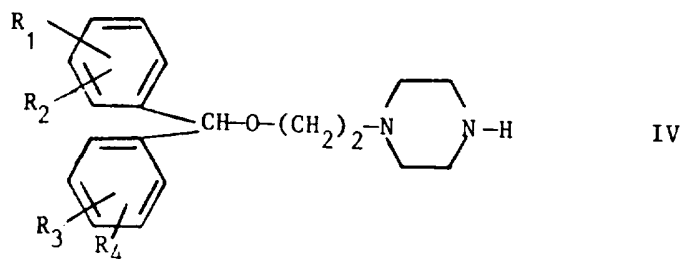
30

dimetyyli-2,6-diokso-1H-purinyyli, 3,7-dihydro-3,7-dimetyyli-2,6-diokso-1H-purinyyli, tunnettu siitä, että kun

- 5 (a) NR_5R_6 merkitsee yhtä seuraavista ryhmistä: sukkinimidyyli, 4-fenyylisukkinimidyyli, ftalimidyyli, naftalimidyyli, 2-oksobentsimidatsolinyyli, 3-bentsyyli-2-oksobentsimidatsolinyyli, 3,4-dihydro-4-okso-kinatsolinyyli, 3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolinyyli, 3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-2,6-dioksi-1H-purinyyli, 3,7-dihydro-3,7-dimetyyli-2,6-diokso-1H-purinyyli, 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioksokinatsolinyyli, menetelmässä kaavan III mukainen johdannainen:



jossa n , R_5 ja R_6 ovat kuten edellä on määritetty ja X on halogeeni- tai tosyyliryhmä, saatetaan reagoimaan palautusjähdytyksessä kaavan IV mukaisen bentshydryloksietyylipiperatsiinin ylimäärän kanssa:

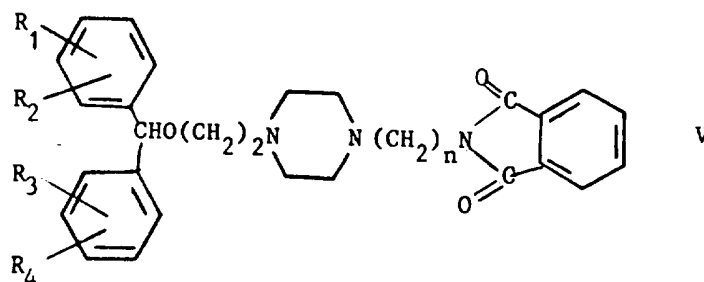


jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat kuten edellä on määritelty, reagoinnin tapahtuessa sopivassa liuottimessa, kuten tolueenissa, ksyleenissä tai metyylietyyliketonissa, ja kun

5

- (b) NR_5R_6 merkitsee ftalimidinyyliryhmää, menetelmässä pelkistetään sinkin läsnäollessa ja palautusjäähdytyksessä kaavan V mukaista yhdistettä:

10



15

20

joka on saatu kohdan (a) mukaisella menetelmällä, ja kun

25

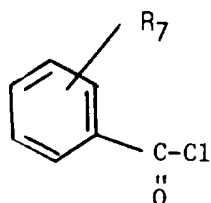
- (c) NR_5R_6 on 3-hydroksiftalimidinyyliryhmä, menetelmässä saatetaan kohdassa (b) määritelty kaavan V mukainen yhdiste reagoimaan natriumborohydridin kanssa sopivissa liuottimissa, kuten esim. metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa, ja kun

30

- (d) R_5 on vety ja R_6 on 3-karboksibentsoyyliryhmä, kohdassa (b) määritelty kaavan V mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan natriumsulfidin vesiliuoksen kanssa alle 5°C lämpötilassa, ja kun

- (e) R_5 merkitsee vetyatomia ja R_6 on bentsoyyli-ryhmä, mahdollisesti hydroksi- tai nitroryhmälä substituoituna, menetelmässä kaavan VI mukainen happokloridi:

5

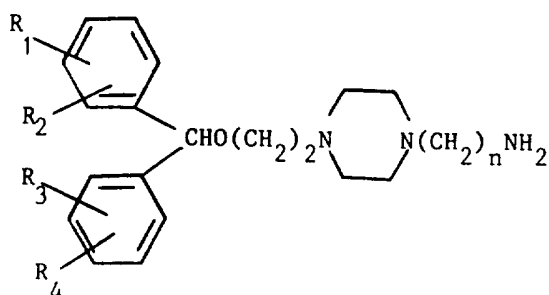


VI

10

jossa R_7 on vety, hydroksiryhmä tai nitroryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen amiinin kanssa:

15



VII

20

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat kuten edellä on määritelty, reagoinnin tapahtuessa pyridiinin läsnäollessa inertissä liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseenissä tai tolueenissa, tai klooratussa liuottimessa, esim. kloroformissa tai metyleenikloridissa,

30

ja että saadut johdannaiset muutetaan mahdollisesti niiden happoadditiosuoloiksi.

35

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 , R_2 , R_3 ja $R_4 = H$, $n = 2$ tai 4 ja R_5 ja R_6 muodostavat typpiä atomin kanssa teofylliiniiniryhmän (yhdisteet 33 ja 34).

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että

5 $R_1 = 4-F,$
 R_2, R_3 ja $R_4 = H,$
 $n = 2$ tai 4 ja
 $NR_5R_6 =$ teofylliiniryhmä

(yhdisteet 35 ja 42).

10

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että

15 $R_1 = 4-CH_3,$
 R_2, R_3 ja $R_4 = H,$
 $n = 2$ tai 4 ja
 $NR_5R_6 =$ teofylliiniryhmä

(yhdisteet 36 ja 41).

20

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että

25 $R_1 = 4-Cl,$
 R_2, R_3 ja $R_4 = H,$
 $n = 2$ tai 4 ja
 $NR_5R_6 =$ teofylliiniryhmä

(yhdisteet 37 ja 43).

30

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että

35 R_1 ja $R_3 = 4-Cl,$
 R_2 ja $R_4 = H,$
 $n = 2$ tai 4 ja
 $NR_5R_6 =$ teofylliiniryhmä

(yhdisteet 38 ja 45).

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että

5 $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$,
 R_2, R_3 ja $R_4 = \text{H}$,
 $n = 2$ tai 4 ja
 $\text{NR}_5\text{R}_6 = \text{teofylliiniryhmä}$

10 (yhdisteet 39 ja 46).

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että

15 $R_1 = 2\text{-Cl}$,
 R_2, R_3 ja $R_4 = \text{H}$,
 $n = 2$ ja
 $\text{NR}_5\text{R}_6 = \text{teofylliiniryhmä}$

20 (yhdiste 40).

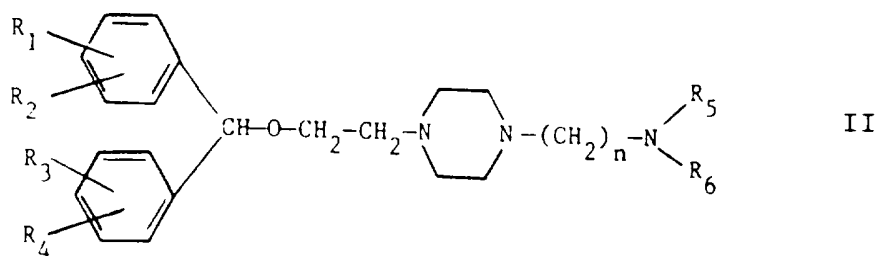
9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että

25 R_1 ja $R_3 = 4\text{-F}$,
 R_2 ja $R_4 = \text{H}$,
 $n = 2$ ja
 $\text{NR}_5\text{R}_6 = \text{teofylliiniryhmä}$

30 (yhdiste 44).

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva benshydroxietylpiperazinderivat som svarar mot den följande allmänna formel II:



där:

R_1 , R_2 , R_3 och R_4 , oberoende av varandra, representerar en väteatom, en halogenatom, en lägre alkylgrupp, en lägre alkoxygrupp eller trifluormetylgruppen;

n är ett heltal mellan talen 1-6 inkl. dessa;

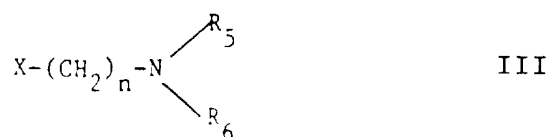
R_5 och R_6 representerar, den ena en väteatom och den andra en bensoylgrupp som är substituerad med en hydroxi-, karboxi- eller nitrogrupp, eller icke är substituerad; eller

R_5 och R_6 bildar, med den kväveatom till vilken de är bundna, en substituerad eller icke-substituerad heterocyklisk 5- eller 6-ledad grupp, som är vald ur följande grupper: succinimidyl, 4-fenylsuccinimidyl, ftalimidyl, naftalimidyl, ftalimidinyl, 3-hydroxi-ftalimidinyl, 2-oxobensimidazolinyl, 3-bensyl-2-oxobensimidazolinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxokinazolinyl, 3,4-dihydro-4-oxokinazolinyl, 3,4-dihydro-4-oxo-2-metylkinazolinyl, 3,7-dihydro-1,3-dimetyl-2,6-dioxo-1H-purinyl, 3,7-dihydro-3,7-dimetyl-2,6-dioxo-1H-purinyl, **kännetecknat** därav, att när

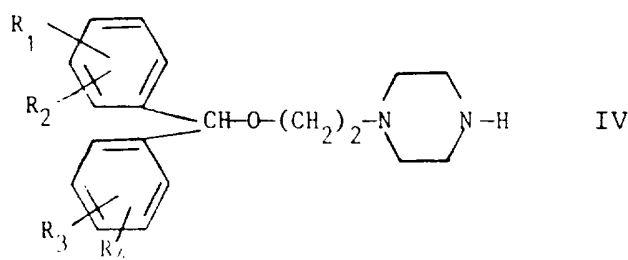
(a) NR_5R_6 representerar en av följande grupper: succinimidyl, 4-fenylsuccinimidyl, ftalimidyl, naftalimidyl, 2-oxobensimidazolinyl,

3-bensyl-2-oxobensimidazoliny1, 3,4-dihydro-4-oxo-kinazoliny1, 3,4-dihydro-2-metyl-4-oxokinazoliny1, 3,7-dihydro-1,3-dimetyl-2,6-dioxo-1H-puriny1, 3,7-dihydro-3,7-dimetyl-2,6-dioxo-1H-puriny1 eller 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxokinazoliny1,

vid förfarandet ett derivat med formel III:



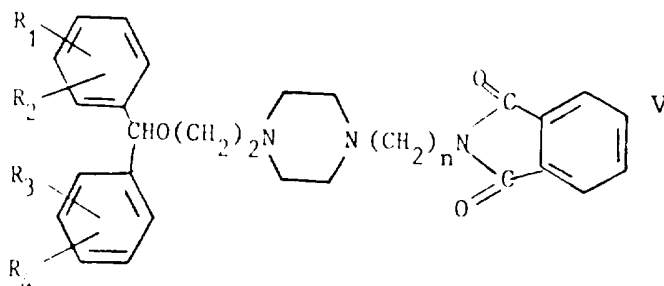
där n , R_5 och R_6 är såsom definierats ovan och X är en halogen- eller tosylgrupp, bringas att reagera under återflödning med ett överskott av benshydryloxietyl-piperazin med formel IV:



där R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är såsom definierats ovan, varvid reaktionen sker i ett lämpligt lösningsmedel såsom toluen, xylen eller metyletylketon, och när

(b)

NR_5R_6 representerar ftalimidiny1gruppen, vid förfarandet en förening med formel V:

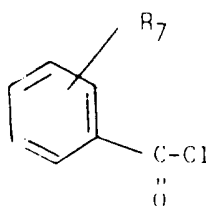


som erhållits med hjälp av förfarandet enligt punkt (a), reduceras i närvaro av zink och vid återflödning, och när

(c) NR_5R_6 är 3-hydroxiftalimidinyl-gruppen, vid förfarandet en förening med formel V, såsom definierats i punkt (b), bringas att reagera med natriumborhydrid i lämpliga lösningsmedel, som t.ex. metanol, etanol eller isopropanol, och när

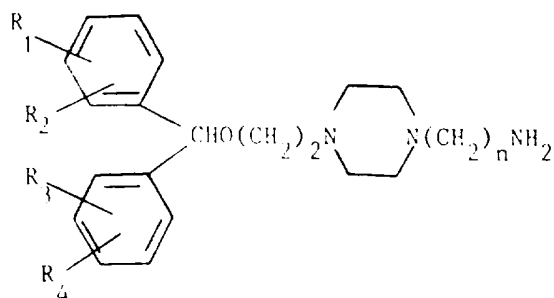
(d) R_5 är väte och R_6 är en 3-karboxibensoylgrupp, en förening med formel V, såsom definierats i punkt (b), bringas att reagera med en vattenlösning av natriumsulfid vid en temperatur som understiger 5°C , och när

(e) R_5 representerar en väteatom och R_6 en bensoylgrupp, vilken eventuellt är substituerad med en hydroxy- eller nitro-grupp, vid förfarandet en syraklorid med formel VI:



VI

där R_7 är väte, en hydroxigrupp eller en nitrogrupp, bringas att reagera med en amin med formel VII:



VII

där R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är såsom definierats tidigare, varvid reaktionen sker i närvaro av pyridin i ett inert lösningsmedel, såsom ett aromatiskt kolväte, t.ex. bensen eller toluen, eller ett klorerat lösningsmedel såsom kloroform eller metylenklorid,

och att de erhållna derivaten eventuellt omvandlas till deras syraadditionssalter.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att R_1 , R_2 , R_3 och $R_4 = H$, $n = 2$ eller 4 och R_5 och R_6 bildar med kväveatomen en teofyllingrupp (föreningarna 33 och 34).

3. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att

$$R_1 = 4-F,$$

$$R_2, R_3 \text{ och } R_4 = H,$$

$$n = 2 \text{ eller } 4 \text{ och}$$

$$NR_5R_6 = \text{teofyllingrupp}$$

(föreningarna 35 och 42).

4. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att

$$R_1 = 4-CH_3,$$

$$R_2, R_3 \text{ och } R_4 = H,$$

$$n = 2 \text{ eller } 4 \text{ och}$$

$$NR_5R_6 = \text{teofyllingrupp}$$

(föreningarna 36 och 41).

5. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att

$$R_1 = 4-Cl,$$

$$R_2, R_3 \text{ och } R_4 = H,$$

$$n = 2 \text{ eller } 4 \text{ och}$$

$$NR_5R_6 = \text{teofyllingrupp}$$

(föreningarna 37 och 43).

6. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat**
därav, att

R_1 och $R_3 = 4\text{-CL}$,
 R_2 och $R_4 = \text{H}$,
 $n = 2$ eller 4 och
 $\text{NR}_5\text{R}_6 = \text{teofyllinggrupp}$

(föreningarna 38 och 45).

7. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat**
därav, att

$R_1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$,
 R_2, R_3 och $R_4 = \text{H}$,
 $n = 2$ eller 4 och
 $\text{NR}_5\text{R}_6 = \text{teofyllinggrupp}$

(föreningarna 39 och 46).

8. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat**
därav, att

$R_1 = 2\text{-Cl}$,
 R_2, R_3 och $R_4 = \text{H}$,
 $n = 2$ och
 $\text{NR}_5\text{R}_6 = \text{teofyllinggrupp}$

(föreningen 40).

9. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat**
därav, att

R_1 och $R_3 = 4\text{-F}$,
 R_2 och $R_4 = \text{H}$,
 $n = 2$ och
 $\text{NR}_5\text{R}_6 = \text{teofyllinggrupp}$

(föreningen 44).