
Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **9000798**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **2-Gesubstitueerde N,N'-ditrimethoxybenzoylpiperazinen, werkwijze voor het bereiden daarvan en therapeutische preparaten, die ze bevatten.**

⑤1 Int.Cl⁸: C07D 241/04, A61K 31/495.

⑦1 Aanvrager: Société de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.) te Parijs, Frankrijk.

⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 9000798.

②2 Ingediend 5 april 1990.

③2 Voorrang vanaf 15 april 1989.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8908587 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 1 november 1990.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Reg.No.132979/ThU/MM

**2-Gesubstitueerde N,N'-ditrimethoxybenzoylpiperazinen,
werkwijze voor het bereiden daarvan en therapeutische
5 preparaten, die ze bevatten**

De uitvinding heeft betrekking op piperazinederivaten met de algemene formule 1, waarin

- $(CH_2)_n$ - een rechte of vertakte alkylgroep met 1-
10 20 koolstofatomen voorstelt en

R een waterstofatoom, een vertakte alkylrest, een cycloalkylgroep met 5-10 koolstofatomen, of een fenylgroep, die eventueel gesubstitueerd is met één of meer chlooratomen, methyl- of methoxygroepen, of alkenylgroepen
15 met rechte of vertakte keten met 3-11 koolstofatomen voorstelt en

op farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

In het Europese octrooischrift 284 359 worden 1,4-gesubstitueerde piperazinen beschreven met een 3,4,5-
20 (trimethoxy)benzoylgroep, maar slechts één van de substituenten is een 3,4,5-(trimethoxy)benzoylgroep, terwijl de andere een gecondenseerde polycyclische carbonylgroep is.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op 1,2,4-gesubstitueerde piperazineverbindingen met een 1,4-
25 bis-substitutie door een 3,4,5-(trimethoxy)benzoylgroep. Deze reeks nieuwe piperazinederivaten wordt in enkele trappen bereid en geeft meer farmaceutische werking dan de 1,4-gesubstitueerde piperazinen van de stand der techniek.

De uitvinding heeft ook betrekking op een berei-
30 dingswijze van de verbindingen met de algemene formule 1, waarbij men een verbinding met de algemene formule $R-(CH_2)_{n-1}-X$, waarin R en n als boven gedefinieerd zijn en X een broom- of chlooratoom is, laat reageren met pyrazylmethylnatrium. Pyrazylmethylnatrium kan worden bereid uit
35 methylpyrazine en natriumamide in vloeibare ammoniak. Men kan de reactie goed uitvoeren in een mengsel van vloeibare ammoniak/diethylether bij $-50^\circ C$ (koeling met droogijs).

Daarna reduceert men het verkregen gesubstitueerde methylpyrazine met de algemene formule 2 met hetzij waterstof over een palladium (10%) op koolkatalysator (in ethanol) hetzij natrium in ethanol (dit laatste bij voorkeur als R onverzadigd is), wat leidt tot het gesubstitueerde piperazine met de algemene formule 3, dat bij acylering door behandeling met 3,4,5-trimethoxybenzoylchloride in benzeen, in aanwezigheid van triethylamine, bij kamertemperatuur, het eindproduct met de algemene formule 1 geeft.

De uitvinding heeft tenslotte ook betrekking op therapeutische preparaten, die als actief bestanddeel een verbinding met de formule 1 of een zout daarvan bevatten.

Voorbeeld I

N,N'-bis(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-octylpiperazine

R = H, n = 8

Trap a

Bereiding van n-octylpyrazine

(verbinding 2, waarin R = H en n = 8)

Bij 15,6 g (0,4 mol) natriumamide in 400 ml watervrije, vloeibare ammoniak, die tot -50°C was gekoeld, voegde men 37,6 g (0,4 mol) methylpyrazine. Men roerde het mengsel een half uur bij dezelfde temperatuur.

Daarna voegde men in 20 min n-heptylbromide (35,8 g, 0,2 mol), verdund met een gelijk volume watervrije diethylether, toe en roerde het mengsel nog een uur. Men bluste de reactie door toevoeging van 25 g vast ammoniumchloride en verving de ammoniak door diethylether. Men verhitte het mengsel totdat de diethylether juist begon te koken onder terugvloeiakoeling en goot het daarna uit op ijs, maakte het sterk alkalisch door toevoeging van geconcentreerd HCl en extraheerde het met diethylether. Daarna maakte men de waterlaag basisch door toevoeging van NaOH en extraheerde met CHCl₃.

Na droging op MgSO_4 en filtratie, leidde indamping van de organische fase tot een residu, dat men chromatografeerde over een silicagelkolom onder gebruik van diethylether/petroleumether (volumeverhouding 15:85) als elueermiddel.

Men won de titelverbinding 2 (33,4 g, opbrengst 87%) als een lichtgele vloeistof.

IR (film): 3050 (aromatische C-H), 2940, 2860 (C-H), 1580, 1525 (aromatische ring) cm^{-1} .

^1H NMR (69 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 8,5 (breed s, 3H, aromatische H), 2,75 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{N}$), 1,7 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{N}$), 1,25 (breed s, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 0,8 (t, 3H, CH_3).

Trap b

Bereiding van 2-n-octylpiperazine

(verbinding 3, waarin $\text{R}=\text{H}$ en $n = 8$)

Men behandelde een oplossing van 3,4 g (20 mmol) verbinding 2, bereid bij trap (a) boven en 50 mg Pd (10%)/kool in 100 ml ethanol 3 uur bij kamertemperatuur onder roeren met H_2 onder een druk van 2,8 bar. Na filtratie en afdamping van de ethanol won men de titelverbinding met 100% opbrengst als een zeer hygroscopische vaste stof. IR (in paraffineolie) : 3240 (N-H), 2920, 2850 (C-H) cm^{-1} .

Trap c

Bereiding van N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-octylpiperazine

(verbinding 1, waarin $\text{R} = \text{H}$ en $n = 8$)

Men druppelde een oplossing van 3 g (15 mmol) verbinding 3, bereid bij trap (b) boven in 30 ml droge benzeen en 1,5 ml $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ bij een oplossing van 7,6 g (33 mmol) 3,4,5-trimethoxybenzoylchloride in 30 ml droge benzeen. Men roerde het mengsel een nacht bij kamertemperatuur. Daarna ontleedde men de overmaat acylchloride door toevoeging van 2 ml ethanol, terwijl men een uur bij kamertemperatuur roerde. Men voegde H_2O toe en waste de organische laag met een 5% oplossing van NaHCO_3 en daarna

met H₂O.

Na droging op MgSO₄ en afdamping van het oplosmiddel, gaf een zuivering over een silicagelkolom onder gebruik van CHCl₃ en daarna MeOH/CHCl₃ (volumeverhouding 0,5:99,5) 6,5 g (opbrengst 74%) titelverbinding als witte kristallen, smpt. 174°C.

IR (in paraffineolie): 2930, 2850 (C-H), 1625 (C=O), 1585 (Ar C=C) cm⁻¹

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 6,56 (s, 4H, Ar H), 4,62-3,87 (m, 4H, CH₂NCO) 3,81 (large s, 18H, CH₃O), 3,4-2,7 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 1,73-1,4 (m, 2H, RCH₂-C-NCO), 1,16 (breed s, 12H, (CH₂)₆) 0,8 (t, 3H, CH₃).

Voorbeeld II

N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-(3",3"-dimethyl)-butylpiperazine

R = -C(CH₃)₃, n = 2

Trap a

Bereiding van (3,3-dimethyl)-butylpyrazine

(verbinding 2, waarin R = H, n = 6 en -(CH₂)₆]H = -(CH₂)₂ C(CH₃)₃)

Werkend als beschreven in voorbeeld I, trap (a) maar uitgaande van neopentylbromide in plaats van n-heptylbromide, won men de titelverbinding als een vloeistof.

IR (film): 3050 (aromatische C-H), 2940, 2860 (C-H), 1580, 1525 (aromatische ring) cm⁻¹.

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 8,43 (breed s, 3H, aromatische H), 2,73 (m, 2H, CH₂-C = N), 1,55 (m, 2H, CH₂-C = N), 0,92 (s, 3H, CH₃).

Trap b

Bereiding van 2-(3',3'-dimethyl)-butylpiperazine

(verbinding 3, waarin R = H, n = 6 en -(CH₂)₆H = -(CH₂)₂ C(CH₃)₃).

Bij een oplossing van 6,5 g (40 mmol) van verbin-

ding 2, bereid bij trap (a) boven , in 200 ml absolute ethanol, voegde men in 1 uur in kleine porties 9,2 g (44 mmol) natrium en roerde het mengsel nog een uur . Daarna werd het mengsel uitgegoten in ijs, geextraheerd met CHCl_3 ,
5 gewassen met water en gedroogd op Na_2SO_4 . Afdamping van het oplosmiddel leidde tot een ruw residu, dat men als zodanig bij de volgende trap gebruikt.

Trap c

10 Bereiding van N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-(3",3"-dimethyl)-butylpiperazine
(verbinding 1 waarin $\text{R} = \text{H}$, $n = 6$ en $-(\text{CH}_2)_6\text{H} = -(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Men voerde deze trap uit als in voorbeeld 1, trap
15 (c) . Men won de titelverbinding als een was.

IR (film): 2930, 2850 (C-H), 1625 (C=O), 1585 (AR C=C) cm^{-1}
 ^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 6,58 (d, 4H, Ar H), 4,5-
3,95 (m, 2H, CH_2NCO), 3,81 (s, 18H, CH_3O), 3,37-2,65 (m, 5H,
 CH_2NCO en CHNCO), 1,57 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$), 1,31-1,00 (m, 2H,
20 CH_2CMe_3), 0,82 (s, 9H, CH_3).

Voorbeeld III

N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-methylpiperazine

25 $\text{R} = \text{H}$, $n = 1$

Stap a en b

2-Methylpiperazine uit de handel

30 Trap c

Men werkte als beschreven in voorbeeld 1, trap (c). Men won de titelverbinding als een wit poeder, smpt. 176-177°C.

IR (in paraffineolie): hetzelfde als voor voor-
35 beeld I.

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 6,65 (d, 4H, ArH), 4,60-
4,12 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CHNCO}$), 3,77 (breed s, 18H, CH_3O),

3,57-2,75 (m, 4H, CH₂NCO), 1,27 (d, 3H, C₃H).

Voorbeeld IV

5 N,N'-bis(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-N-pentylpi-
perazine

Werkend als in beschreven voorbeeld I, trappen
(a), (b) en (c), maar uitgaande van n-butylbromide in
plaats van n-heptylbromide won men de titelverbinding als
10 witte kristallen, smpt. 139-140°C.

IR (in paraffineolie): 2925, 2850 (C-H), 1620 (C=O), 1580
(Ar C=C) cm⁻¹.

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 6,53 (d, 4H, Ar H),
4,48-3,92 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,81 (breed s, 18H,
15 CH₃O), 3,6-2,68 (m, 4H, CH₂NCO), 1,75-1,37 (m, 2H, CH₂-C-
NCO), 1,12 (breed s, 6H, (CH₂)₃), 0,77 (t, 3H, CH₃).

Voorbeeld V

20 N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-pentade-
cylpiperazine
R = H, n = 15

Werkend als beschreven in voorbeeld I, trappen
(a), (b) en (c), maar uitgaande van n-tetradecanylbromide
25 i.p.v. n-heptylbromide, won men de titelverbinding als
een wit poeder, smpt.: 68°C.

IR (in paraffineolie): hetzelfde als de in voorbeeld I
beschreven verbinding

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 6,56 (d, 4H, Ar H),
30 4,47-3,90 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,80 (breed s, 18H,
CH₃O), 3,40-2,87 (m, 4H, CH₂NCO), 1,85-1,40 (m, 2H, CH₂-C-
NCO), 1,17 (breed s, 26H, (CH₂)₁₃), 0,82 (t, 3H, CH₃)

Voorbeeld VI

35 N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-nonade-
cylpiperazine
R = H, n = 19

Werkend als beschreven in voorbeeld I , trappen (a), (b) en (c) , maar uitgaande van n-octadecylbromide in plaats van n-heptylbromide, won men de titelverbinding als
5 een wit poeder, smpt.76°C.

IR (in paraffineolie): hetzelfde als de verbinding, beschreven in voorbeeld I.

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 6,51 (d, 4H, Ar H), 4,61-4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,85 (breed s, 18H, CH₃O),
10 3,45-2,90 (m, 4H, CH₂NCO), 1,85-1,47 (m, 2H, CH₂-C-NCO), 1,22 (breed s, 34H, (CH₂)₁₇) , 0,83 (t, 3H, CH₃).

Voorbeeld VII

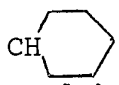
N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-(cyclo-
15 hexylethyl)-piperazine

R heeft de formule 4, n = 2.

Werkend als beschreven in voorbeeld I, trappen (a), (b) en (c), maar uitgaande van cyclohexylmethylbromide
20 i.p.v. n-heptylbromide, won men de titelverbinding als een wit poeder, smpt.123-125°C.

IR : hetzelfde als voor voorbeeld I.

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 6,52 (d, 4H, ArH), 4,60-4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,80 (breed s, 18H, CH₃O),
25 3,50-2,77 (m, 4H, CH₂NCO), 1,84-1,40 (m, 3H, CH₂-C-NCO +

); 1,22 (breed s, 12H, CH₂-cyclohexyl + CH₂ van de cyclohexyl).

30 Voorbeeld VIII

N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-(3,4,5-
(trimethoxy)fenethyl)piperazine

R heeft de formule 5, n = 2

35 Werkend als beschreven in voorbeeld II, trappen (a), (b) en (c), maar uitgaande van 3,4,5-(trimethoxy)benzylchloride in plaats van n-heptylbromide, won men de

titelverbinding als witte kristallen, smpt. 117-121°C.

IR (in paraffineolie): 3060, 3015, 3000 (aromatische C-H), 2940, 2860 (C-H), 1630 (C=O), 1585 (ArC=C) cm^{-1} .

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 6,60 (breed s, 6H, ARH),
5 4,60-4,12 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,80 (breed s, 27H, CH_3O), 3,50-2,40 (m, 6H, CH_2NCO + $\text{CH}_2\phi$ (OMe)₃), 1,70 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

Voorbeeld IX

10 N,N' -bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-(benzyl)piperazine

R heeft de formule 6, $n = 1$

Werkend als beschreven in voorbeeld I, trappen
15 (a), (b) en (c), maar uitgaande van fenylbromide i.p.v. n-heptylbromide, won men de titelverbinding als een wit poeder, smpt. 168-170°C.

IR: hetzelfde als voor voorbeeld VIII

^1H NMR : (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm 7,24 (breed s, 5H, C_6H_5),
20 6,55 (d, 4H, trimethoxyfenyl ArH), 4,58-4,10 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,80 (breed s, 18H, CH_3O), 3,50-2,72 (m, 6H, CH_2NCO + $\text{CH}_2\phi$).

Voorbeeld X

25 N,N' -bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-(fenthylyl)-piperazine

R heeft de formule 6, $n = 2$

Werkend als beschreven in voorbeeld II, trappen
30 (a), (b) en (c), maar uitgaande van benzylbromide in plaats van n-heptylbromide, won men de titelverbinding als een wit poeder, smpt. 153-156°C.

IR : hetzelfde als voor voorbeeld VIII

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 7,25 (breed s, 5H, C_6H_5),
35 6,58 (d, 4H, trimethoxyfenyl ArH), 4,60-4,10 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,80 (breed s, 18H, CH_3O), 3,50-2,70 (m, 6H, CH_2NCO + $\text{CH}_2\phi$), 2,03 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

Voorbeeld XI

N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-(fenyl-n-propyl)piperazine

R heeft de formule 6, n = 3

5

Werkend als beschreven in voorbeeld II, trappen (a), (b) en (c), maar uitgaande van (fenethyl)bromide in plaats van n-heptylbromide, won men de titelverbinding als kristallen, smpt. 133-135°C.

10 IR : hetzelfde als voor voorbeeld VIII

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 7,22 (breed s, 5H, C₆H₅), 6,55 (d, 4H, trimethoxyfenyl ArH), 4,56-4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,78 (breed s, 18H, CH₃O), 3,47-2,70 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂φ), 1,80-1,45 (m, 4H, CH₂-C-NCO + CH₂-C-φ).

15

Voorbeeld XII

N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-(p-(methoxy)fenethyl)piperazine

R heeft de formule 7, n = 2

20

Werkend als beschreven in voorbeeld II, trappen (a), (b) en (c), maar uitgaande van p-(methoxy)benzylchloride i.p.v. n-heptylbromide, won men de titelverbinding als kristallen, smpt. 99-103°C.

25 IR = hetzelfde als voor voorbeeld VIII

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 7,09 (d, 2H, ortho-monomethoxyfenyl ArH), 6,80 (d, 2H, meta-monomethoxyfenyl ArH), 6,60 (d, 4H, trimethoxybenzoyl ArH), 4,60-4,08 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,78 (breed s, 21H, CH₃O), 3,45-2,60 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂φMe), 1,92 (m, 2H, CH₂-C-NCO).

30

Voorbeeld XIII

N,N'-bis(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-(p-(methyl)fenylpropyl)piperazine

35 R heeft de formule 8, n = 3

Werkend als beschreven in voorbeeld II, trappen

(a), (b) en (c), maar uitgaande van p-(methyl)fenethylbromide in plaats van n-heptylbromide, won men de titelverbinding als witte kristallen, smpt. 83-85°C.

IR : hetzelfde als voor voorbeeld VIII

- 5 ^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 7,10 (s, 4H, methylfenyl ArH), 6,58 (d, 4H, trimethoxybenzoyl Ar H) 4,55-4,12 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,80 (breed s, 18H, CH_3O), 3,45-2,68 (m, 6H, CH_2NCO + $\text{CH}_2\phi\text{Me}$), 2,33 (s, 3H, $\text{CH}_3\phi$), 1,82-1,44 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$ + $\text{CH}_2\text{-C-}\phi\text{Me}$).

10

Voorbeeld XIV

N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-(p-chloor)fenethyl)piperazine

R heeft de formule 9, n = 2

15

Werkend als beschreven in voorbeeld II, trappen (a), (b) en (c), maar uitgaande van 4-chloorbenzylchloride, won men de titelverbinding als kristallen, smpt. 92-93°C.

IR : hetzelfde als voor voorbeeld VIII

- 20 ^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm 7,38 (s, 4H, p-chloorfenyl ArH), 6,60 (d, 4H, trimethoxyfenyl ArH), 4,60-4,10 (m, 3H CH_2NCO + CHNCO), 3,78 (breed s, 18H, CH_3O), 3,52-2,65 (m, 6H, CH_2NCO + $\text{CH}_2\phi\text{Cl}$), 2,0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

25

Voorbeeld XV

N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-(2,3-(dichloor)fenethyl)piperazine

R heeft de formule 10, n = 2

30

Werkend als beschreven in voorbeeld II, trappen (a), (b) en (c), maar uitgaande van 2,3-(dichloor)benzylbromide i.p.v. n-heptylbromide, won men de titelverbinding als kristallen, smpt. 108-110°C.

IR (in paraffineolie): hetzelfde als voor voorbeeld VIII

- 35 ^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 7,38 (m, 3H, C_6H_3), 6,60 (d, 4H, trimethoxyfenyl ArH), 4,55-4,12 (m, 3H), CH_2NCO + CHNCO , 3,82 (breed s, 18H, CH_3O), 3,55-2,65 (m, 6H, CH_2NCO

+ $\text{CH}_2\phi\text{Cl}_2$), 2,03 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

Voorbeeld XVI

N,N'-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-n-(p-
5 (allyl)fenethyl)piperazine

R heeft de formule 11, n = 2

Werkend als beschreven in voorbeeld 1, trappen
(a), (b) en (c), maar uitgaande van p-(allyl)benzylbromide
10 i.p.v. n-heptylbromide, won men de titelverbinding als een
wit poeder, smpt. 111-114°C.

IR (in paraffineolie): 3080 ($=\text{C-H}$), 3060, 3030, 3000 (Ar
C-H), 1640 (C=O en C=C), 1585 (Ar C=C) cm^{-1} .

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 7,12 (s, 4H, C_6H_4), 6,58
15 (d, 4H, trimethoxyfenyl ArH), 5,94 (m, 1H, CH=), 5,05 (m,
2H, $=\text{CH}_2$), 4,50-4,10 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CHNCO}$), 3,81 (breed s,
18H, CH_3O), 3,50-2,63 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CH}_2\phi\text{CH}_2$), 2,0 (m, 2H,
 $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

20 Toxicologie

De verbindingen van de uitvinding zijn aan muizen
toegediend ter bepaling van acute LD_{50} . Voor alle verbin-
dingen van de uitvinding was LD_{50} meer dan 600 mg/kg.

25 Farmacologie

Het farmaceutische belang van de verbindingen van
de uitvinding is bepaald met de volgende farmaceutische
experimenten:

30 1. Remming van de plaatjesaggregatie bij Nieuw-Zeelandse konijnen

De derivaten van de onderhavige uitvinding onthul-
den een belangrijke PAF-antagonistwerking met betrekking
tot plaatjesaggregatie, opgewekt door 2,5 nm PAF op plaat-
35 jesrijk plasma (PRP) volgens de methode van Born.

Deze werking bleek door bindingsonderzoekingen aan
een konijneplaatjeshomogenaat. Bij dit preparaat remden

deze derivaten daadwerkelijk de specifieke binding van $^3\text{[H]}$ -PAF terwijl zij geen effect van betekenis hebben op de binding van de overeenkomstige liganden op weefselhomogenaten, die rijk zijn aan benzodiazepinische (centrale en
5 perifere) histaminergische (H_1 en H_2) en adrenergische (α_1 , α_2 , β_2 , β_3), receptoren, aan angiotensine II of aan ANF. Hun affiniteit is dan ook kenmerkend voor PAF-receptoren.

De experimenten werden uitgevoerd aan plaatjes met
10 plasma van Nieuw-Zeeland konijnen.

Er werden bloedmonsters genomen uit de oorader en in een citraatbuffer (3,8%, pH 7,4) gebracht. Het bloed werd verder 15 min gecentrifugeerd bij 1200 toeren per minuut.

15 Het proefmonster werd bereid in DMSO, daarna 1 min uitgegoten op plaatjesrijk plasma, waarna een dosis van 2 nm PAF werd toegevoegd.

De bepaling is uitgevoerd op een Cronolog Coultronics inrichting, die het transmissiepercentage
20 bepaalt, dat overeenkomt met de maximum piekhoogte voor desaggregatie.

Het percentage variatie van de remming ten opzichte van het transmissiepercentage wordt berekend (controle: zuiver DMSO).

25 Deze methode is in detail beschreven in LABORATORY INVESTIGATIONS, Vol. 41, No. 3, blz. 275, 1979, JEAN-PIERRE CAZENAVE, Dr. MED., JACQUES BENVENISTE, Dr. MED., en J: FRASER MUSTARD, M.D., "Aggregation of rabbits platelets by platelet-activating factor is independent of the release
30 reaction and the arachidonate pathway and inhibited by membrane-active drugs".

De resultaten worden vermeld in de volgende tabel.

	Voorbeelden	Aggregatie		Binding	
		IC50 (mol)		IC50 (mol)	
	1	1,2	10^{-7}	6,2	10^{-8}
5	2	7,1	10^{-7}	2,5	10^{-7}
	3	5,6	10^{-7}	6,7	10^{-7}
	4	1,9	10^{-7}	3,2	10^{-8}
	5	5,8	10^{-6}	6,3	10^{-6}
	6	2,4	10^{-6}	4,7	10^{-6}
10	7	4,3	10^{-7}	7,4	10^{-7}
	8	7,1	10^{-8}	3,8	10^{-8}
	9	4,1	10^{-7}	7,3	10^{-7}
	10	5,4	10^{-6}	4,1	10^{-6}
	11	1,1	10^{-8}	3,1	10^{-8}
15	12	6,2	10^{-8}	6,0	10^{-8}
	13	3,5	10^{-7}	1,4	10^{-7}
	14	1,7	10^{-7}	4,5	10^{-7}
	15	3,7	10^{-7}	6,8	10^{-7}
20	16	2,9	10^{-7}	5,3	10^{-7}

2. Passieve cutane anafilaxie (ratten)

De derivaten van de uitvinding antagoneerden bij toediening in 6,5 en 12,5 mg/kg langs IP-weg in ratten met significant dosiseffect de passieve cutane anafylaxiereactie (locale sensibilisatie opgewekt door injectie van homoloog immuunserum, rijk aan IgE, daarna onmiddellijke overgevoeligheidsreactie door systemische injectie van het antigeen). Deze beschermende werking werd weer bereikt na orale toediening van 25 mg/kg van elk van de verbindingen van de uitvinding (bescherming variërend tussen 39 en 83%, afhankelijk van de verbinding).

3. Immuunbronchospasma bij Guinese biggetjes

De verbindingen van de uitvinding werden ook onderzocht op immuunbronchospasma, opgewekt door antigene injectie bij een Guinees biggetje, dat passief geconditioneerd was door injectie van een heteroloog immuunserum, dat

IgE bevat. Een 25 mg/kg dosis per os van één van de verbindingen reduceert dit bronchospasma tot 15-49% en een 5 mg/kg dosis intraveneus tot 25-53%, afhankelijk van de verbinding.

5

10

15

20

25

30

35

9000798

C O N C L U S I E S

1.Piperazinederivaat, **met het kenmerk**, dat het de
5 algemene formule 1 heeft, waarin

$-(CH_2)_n-$ een rechte of vertakte alkylgroep met 1-20
koolstofatomen voorstelt en

R een waterstofatoom, een vertakte alkylrest, een
cycloalkylgroep met 5-10 koolstofatomen, of een fenylgroep,
10 die eventueel gesubstitueerd is met één of meer chloorato-
men, methyl- of methoxygroepen, of alkenylgroepen met
rechte of vertakte keten met 3-11 koolstofatomen voorstelt,
of

een therapeutisch aanvaardbaar zout daarvan is.

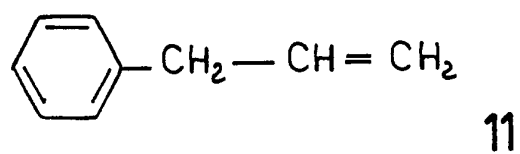
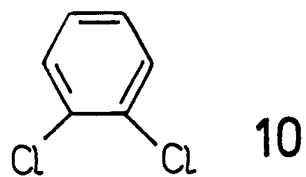
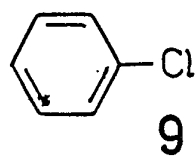
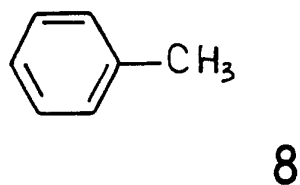
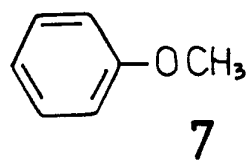
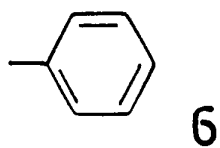
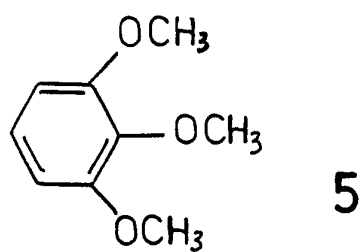
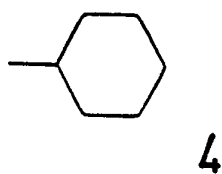
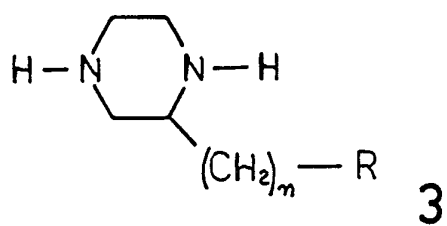
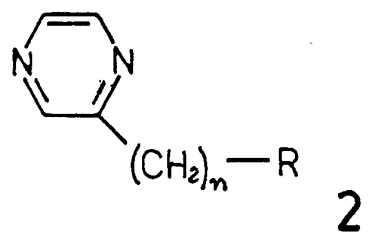
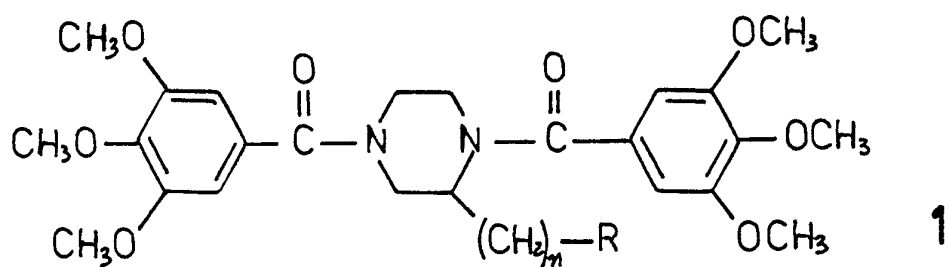
15 2. Werkwijze voor het bereiden van een piperazine-
derivaat, **met het kenmerk**, dat men een piperazinederivaat
bereidt als gedefinieerd in conclusie 1, door

a) een verbinding met de algemene formule $R-(CH_2)_{n-1}-X$, waarin R en n als boven gedefinieerd zijn en
20 X een broom- of chlooratoom is, met pyrazylmethylnatrium te
laten reageren,

het verkregen gesubstitueerde methylpyrazine met
de algemene formule 2 hetzij met waterstof over een pal-
ladium (10%) op koolkatalysator (in ethanol), hetzij met
25 natrium in ethanol te reduceren, wat leidt tot het gesub-
stitueerde piperazine met de algemene formule 3 en

c) verbinding 3 bij kamertemperatuur, in aan-
wezigheid van triethylamine, in benzeen te onderwerpen aan
acylering met 3,4,5-trimethoxybenzoylchloride.

30 3. Therapeutisch preparaat, **met het kenmerk**, dat
het als actieve stof een verbinding volgens conclusie 1
bevat.



9000798