



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.12.1971 (P. 152415)

Pierwszeństwo: 23.12.1970 dla zastrz. 2
04.12.1971 dla zastrz. 3
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1976

MKP C07d 51/64

Int. Cl.²
C07D 295/02

CZYTELNIA

11.12.1976
Biblioteka Patentowa
Instytut Chemii Organicznej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt n/Menem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania pochodnych 1-winylokarbonylo-piperazyny o działaniu przeciwbólowym

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych piperazyny działających przeciwbólowo o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, korzystnie o 1—2 atomach węgla, grupę fenylovą, ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma atomami chlorowca, korzystnie fluoru, chloru lub bromu, albo jedną lub dwoma grupami alkilowymi i/lub alkoksyłowymi każdorazowo o 1—4 atomach węgla, korzystnie każdorazowo o 1—2 atomach węgla, R_2 , R_3 i R_4 oznaczają niezależnie od siebie każdorazowo atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksylovą każdorazowo o 1—4 atomach węgla, korzystnie o 1—2 atomach węgla, lub atom chlorowca, korzystnie fluoru, chloru lub bromu i R_5 oznacza grupę alkilową o 1—2 atomach węgla lub grupę fenylovą, oraz związków addycyjnych tych piperazyn z fizjologicznie nieszkodliwymi kwasami.

Znana jest reakcja aldehydów beta-chlorowinylo-
wych z drugorzędowymi aminami z wytworzeniem odpowiednich aldehydów beta-aminowinylo-
wych (Arnold Z., Zemlička J., Collection Czechoslovak Chemical Communications 24, 2385 (1959)). O możliwościach zastosowania tych substancji nic jednak nie jest wiadomo, zwłaszcza nieznane jest ich działanie farmakologiczne.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze 2, w którym X oznacza atom bromu lub chloru i R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej po-

2

dane znaczenie, poddaje się reakcji w rozpuszczalnikach niewodnych korzystnie z 1—3 molowymi równoważnikami bezwodnego związku piperazyny o wzorze 3, w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się za pomocą fizjologicznie nieszkodliwych kwasów w ich sole.

Jako rozpuszczalniki niewodne stosuje się np. alkohol etylowy, acetonitryl, dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek, korzystnie rozpuszczalniki takie, jak bezwodny benzen, toluen, lub ksylen. Reakcję przeprowadza się w temperaturze 20—140°C, przy czasie trwania reakcji od 2 godzin do kilku dni, korzystnie przez 3—8-godzinne ogrzewanie w temperaturze 80—120°C. Można przy tym również prowadzić reakcję w atmosferze gazu obojętnego, ewentualnie w obecności aminy trzeciorzędowej, np. trójetyloaminy, lub nadmiaru pochodnej piperazyny. Związki o wzorze 1, podobnie jak ich sole, są krystaliczne.

Związki według wynalazku o wzorze 1, które zawierają w cząsteczce jednocześnie grupę funkcyjną karbonylovą i enaminową, odznaczają się zaskakującą dla tej klasy związków stabilnością. Są one np. odporne na działanie wodnych roztworów kwasu octowego, podczas gdy na ogół enaminy w obecności wody ulegają rozszczepieniu już pod wpływem katalitycznych ilości kwasów organicznych. W szczególności związki według wynalazku o wzorze 1, w których R_5 oznacza niż-

szą grupę alkilową, tworzą trwałe sole krystaliczne z szeregiem dwuzasadowych kwasów organicznych, np. fumarowym, szczawiowym lub bursztynowym. Również z kwasem metanosulfonowym lub 2 n kwasem siarkowym można otrzymać z bardzo dobrą wydajnością trwałe sole krystaliczne.

Związki według wynalazku i ich fizjologiczne nieszkodliwe sole odznaczają się cennymi właściwościami przeciwbólowymi. Dla przykładu porównano wodorosiarczan 1-/1,2-dwufenylo-2-formylowinylo/-4-metylopiperazyny (związek A) i metanosulfonian 1-[1-/4-metoksyfenylo/-2-/4-metoksyfenylo/-2-formylowinylo]-4-metylopiperazyny (związek B) z aminofenazonem (związek wzorcowy) w następujących warunkach doświadczalnych:

Próba 1: Próba wrażliwości na ból pod wpływem bodźca termicznego u myszy (metoda promieniowania cieplnego według: Ther L. i współpracownicy, Deutsche Apotheker-Zeitung 103, 514 (1963)).

Próba 2: Próba na gorącej płytce na myszy (płytką miedzianą o temperaturze 56°C) (według: Woolfe G., Mc Donald A.D., J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300 (1944)).

W załączonej tablicy ED₅₀ oznacza określona graficznie przeciętną jednorazową dawkę substancji czynnej w miligramach na 1 kg ciężaru ciała dla każdorazowo 60 zwierząt, przy której 50% zwierząt wykazuje czas reakcji na ból, przedłużony o co najmniej 100% w porównaniu z czasem reakcji przed zaaplikowaniem środka zwierzętom.

Tablica

Substancja czynna	Próba 1 (promieniowanie cieplne)		Próba 2 (gorąca płytka) podskórnice ED ₅₀
	doustnie ED ₅₀	podskórnice ED ₅₀	
Związek A	85 mg/kg	51 mg/kg	55 mg/kg
Związek B	82 mg/kg	76 mg/kg	74 mg/kg
Związek wzorcowy	400 mg/kg	110 mg/kg	177 mg/kg

Na podstawie podanych wyników widoczne jest, że związki otrzymane sposobem według wynalazku pod względem swych właściwości przeciwbólowych wyraźnie przewyższają substancję wzorcową.

Związki według wynalazku można stosować w preparatach farmaceutycznych o działaniu przeciwbólowym, a mianowicie w połączeniu z powszechnie używanymi w farmacji nośnikami, rozpuszczalnikami lub środkami wiążącymi.

Do doustnego aplikowania stosuje się proszki, tabletki, drażetki lub kapsułki, zawierające środek przeciwbólowy w dawkach 0,03–0,5 g, korzystnie 0,1–0,3 g na dawkę jednostkową, w mieszaninie z nośnikami, np. cukrem mlekowym, skrobią, talkiem, węglanem magnezowym, kwasem krzemowym lub podobnymi.

Do aplikacji pozajelitowej stosuje się związki

według wynalazku korzystnie w postaci roztworów izotonicznych.

Związki według wynalazku o działaniu przeciwbólowym można także stosować w kombinacji z innymi środkami leczniczymi. Należą do nich np. obok innych środków przeciwbólowych, środki przeciwgorączkowe, jak kwas acetylosalicylowy, N-acetylo-p-aminofenol, fenacytyna, pochodne pirazolonu, etoksybenzamid lub ewentualnie pochodne puryny, np. kofeina.

Przykład I.

a. Wytwarzanie 1-/1,2-dwufenylo-2-formylowinylo/-4-metylopiperazyny. 0,3 mola, tj. 73 g aldehydu 3-chloro-2,3-dwufenyloakrylowego (wytworzonego według: Weissenfels M. i współpracownicy, Z. Chem. 6, 472 (1966)) gotuje się z 0,6 mola, tj. 60 g N-metylopiperazyny w 500 ml bezwodnego benzenu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji pozostawia się następnie w ciągu 72 godzin w temperaturze pokojowej, po czym przemywa się dwukrotnie za pomocą około 200 ml 2 n NaOH i wody, a rozpuszczalnik odparowuje się pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 300 ml eteru dwuizopropylowego przez dodanie octanu etylu w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu wydziela się 73 g jednorodnych według analizy metodą chromatografii cienkowarstwowej kryształów o temperaturze topnienia 142°C z wydajnością 80% wydajności teoretycznej.

b. W ten sam sposób otrzymuje się z 0,3 mola, tj. 86,5 g aldehydu 3-bromo-2,3-dwufenyloakrylowego przez reakcję z 0,6 mola, tj. 60 g N-metylopiperazyny 60,3 g kryształów o temperaturze topnienia 142°C z wydajnością 65% wydajności teoretycznej.

Aldehyd 3-bromo-2,3-dwufenyloakrylowy otrzymuje się według Arnold Z., Holy A., Collection Czechoslovak. Chemical Communications 26, 3059 (1961) z dwumetyloformamidu, trójbromku fosforu i dezoksybenzoiny w trójchloroetylenie. Temperatura topnienia 166°C.

c. 0,05 mola, tj. 15,3 g związku otrzymanego według przykładu Ia lub Ib rozpuszcza się w 150 ml CHCl₃. Mieszając, wkrapla się 49 ml 2 n H₂SO₄. Po około 1-godzinnym mieszanym roztwór krzepnie na papkę krystaliczną, którą odsącza się i przemywa kolejno chloroformem, eterem dwuizopropylowym i niewielką ilością zimnego metanolu. Po wysuszeniu otrzymuje się 15 g wodorosiarczanu 1-/1,2-dwufenylo-2-formylowinylo/-4-metylopiperazyny o temperaturze rozkładu powyżej 210°C.

Przykład II. Wytwarzanie metanosiarczanu, bursztynianu i fumaranu 1-/1,2-dwufenylo-2-formylowinylo/-4-metylopiperazyny.

a) 9,3 g związku I i 2,9 g kwasu metanosulfonowego rozpuszcza się w metanolu i przez wytrącenie eterem dwuetylowym otrzymuje się 12 g metanosulfonianu o temperaturze topnienia 203°C. Sól rozpuszcza się klarownie w wodzie i nie hydrolizuje nawet po upływie 3 dni.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

b) bursztynian 1-/1,2-dwufenylo-2-formylowinylo/-4-metylopiperazyny o temperaturze topnienia 136°C.

c) fumaran 1-/1,2-dwufenylo-2-formylowinylo/-4-metylopiperazyny o temperaturze topnienia 152°C.

Przykład III. a. Wytwarzanie 1-[1,2-dwu-/4-metoksyfenylo/-2-formylowinylo]-metylopiperazyny. 12 g tj. 39,6 milimola aldehydu 3-chloro-2,3-dwu-/4-metoksyfenylo/-akrylowego (sposób wytwarzania podano niżej) rozpuszcza się w 250 ml bezwodnego toluenu i ogrzewa do wrzenia z 8 g tj. 80 milimolami 1-metylopiperazyny w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji, ochłodzony do temperatury pokojowej, przemywa się 2 n NaOH i następnie ekstrahuje 2 n HCl, przy czym kwaśne ekstrakty wodne wlewa się natychmiast do nadmiaru 2 n NaOH. Alkaliczny roztwór wodny ekstrahuje się teraz benzenem, roztwór benzenowy przemywa wodą, suszy nad siarczanem, sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik pod silnie obniżonym ciśnieniem. Pozostaje 14,6 g jasnobrązowej, stałej substancji, która po przekrystalizowaniu z cykloheksanu daje 9,9 g, tj. 67% wydajności teoretycznej, jednorodnych według analizy metodą chromatografii cienkowarstwowej, kryształów o temperaturze topnienia 160—161°C.

b. W celu wytworzenia metanosulfonianu do 9,9 g wyżej wymienionej pochodnej piperazyny w izopropanolu dodaje się 2,6 g kwasu metanosulfonowego. Po przesączeniu i przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 10,1 g metanosulfonianu 1-[1,2-dwu-/4-metoksyfenylo/-2-formylowinylo]-4-metylopiperazyny o temperaturze rozkładu 230—232°C.

Aldehyd 2,3-dwu-/4-metoksyfenylo/-3-chloroakrylowy otrzymuje się, według Weissenfels M. i współpracowników, Tetrahedron Letters 1968, 3045, z dezoksyanizoiny, dwumetyloformamidu i tlenochloru fosforu w trójkloroetylenie. Temperatura topnienia 155—157°C (z etanolu).

Przykład IV. Wytwarzanie 1-[1,2-dwu-/4-metoksyfenylo/-2-formylowinylo]-4-fenylpiperazyny. 3 g aldehydu 3-chloro-2,3-dwu-/4-metoksyfenylo/-akrylowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną z wykluczeniem wilgoci z 4 g 1-fenylpiperazyny w 50 ml toluenu. Po dwunastogodzinnym odstaniu roztwór przesącza się, przesącza przemywa 2n NaOH a następnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik pod silnie zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 5,6 g oleju, który po roztarciu z eterem dwuetylowym krzepnie dając 1,97 g, tj. 46% wydajności teoretycznej, żółtych kryształów, topiących się po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 166—168°C.

Przykład V.

a. Wytwarzanie 1-[1-/4-metylofenylo/2-fenylo-2-formylowinylo]-4-metylopiperazyny. 9,48 g aldehydu 2-fenylo-3-/4-metylofenylo/-3-chloroakrylowego i 7,45 g 1-metylopiperazyny w toluenie ogrzewa się w ciągu 4 godzin z wykluczeniem wilgoci pod

chłodnicą zwrotną do wrzenia. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odsącza się, przesącza wytrząsa z 2 n NaOH, następnie przemywa wodą do reakcji prawie obojętnej, suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Po roztarciu oleistej pozostałości z eterem dwuetylowym otrzymuje się 7,14 g, tj. 60,5% wydajności teoretycznej, jednorodnych, według analizy chromatografii cienkowarstwowej, kryształów o temperaturze topnienia 138—139°C.

b. W celu wytworzenia soli do 7,14 g wyżej wymienionej pochodnej piperazyny w izopropanolu dodaje się 1,75 g kwasu szczawowego. Po odsączeniu i przekrystalizowaniu soli z metanolu otrzymuje się 5 g wodoroszczawianu o temperaturze topnienia 182—183°C (z rozkładem).

Służący jako substancja wyjściowa aldehyd 2-fenylo-3-/4-metylofenylo/-3-chloroakrylowy wytwarza się metodą podaną w przykładzie III z 4-metylo-dezoksyzbenzoiny. Temperatura topnienia 118—119°C (z etanolu).

Przykład VI.

a. Wytwarzanie 1-[1-/4-chlorofenylo/-2-fenylo-2-formylowinylo]-4-metylopiperazyny. 16,5 g aldehydu 2-fenylo-3-/4-chlorofenylo/-3-chloroakrylowego i 18,4 g 1-metylopiperazyny ogrzewa się w ciągu 4,5 godzin w 250 ml bezwodnego toluenu pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Dalej postępuje się w sposób opisany w przykładzie I i otrzymuje się 16,17 g surowego produktu oleistego który po zadaniu eterem dwuetylowym daje 10,04 g, tj. 50% wydajności teoretycznej, krystalicznej 1-[1-/4-chlorofenylo/-2-fenylo-2-formylowinylo]-4-metylopiperazyny. Po przekrystalizowaniu z eteru dwuetylowego otrzymuje się jednorodny według analizy metodą chromatografii cienkowarstwowej produkt o temperaturze rozkładu 185—187°C.

b. Wytworzony analogicznie jak w przykładzie IIb metanosulfonian ma po przekrystalizowaniu z metanolu temperaturę rozkładu 237°C.

Służący jako surowiec wyjściowy aldehyd 2-fenylo-3-/4-chlorofenylo/-3-chloroakrylowy można otrzymać metodą opisaną przez Bodendorf K., Mayer R., Chem. Ber. 98, 3557 (1965). Po przekrystalizowaniu z izopropanolu topi się on w temperaturze 110—112°C.

Przykład VII.

Z aldehydu 2-fenylo-3-/4-metoksyfenylo/-3-chloroakrylowego o temperaturze topnienia 113°C z wydajnością 67% wydajności teoretycznej: 1-[1-/4-metoksyfenylo/-2-fenylo-2-formylowinylo]-4-metylopiperazynę o temperaturze topnienia 197°C (z metanolu). Odpowiedni metanosulfonian rozkłada się w temperaturze 252—253°C (z mieszaniny eteru dwuizopropylowego i metanolu).

Przykład VIII.

Z aldehydu 2-fenylo-3-/4-metoksyfenylo/-3-chloroakrylowego o temperaturze topnienia 113°C z wydajnością 62% wydajności teoretycznej: 1-[1-/4-metoksyfenylo/-2-fenylo-2-formylowinylo]-4-

-fenylo-piperazynę o temperaturze topnienia 200—202°C (z etanolu).

Przykład IX.

Z aldehydu 2-/4-metoksyfenilo/-3-fenilo-3-chloroakrylowego o temperaturze topnienia 128—129°C z wydajnością 70% wydajności teoretycznej: 1-[1-fenilo-2-/4-metoksyfenilo/-2-formylowinylo]-4-metylopiperazynę o temperaturze topnienia 140—141°C (z eteru dwuetylowego). Odpowiedni wodoroszczawian rozkłada się w temperaturze 186—187°C (z etanolu).

Przykład X.

Z aldehydu 2-fenilo-3-/2-metoksyfenilo/-3-chloroakrylowego o temperaturze topnienia 98°C z wydajnością 58% wydajności teoretycznej: 1-[1-/2-metoksyfenilo/-2-fenilo-2-formylowinylo]-4-metylopiperazynę o temperaturze topnienia 139—141°C (z eteru dwuetylowego). Odpowiedni wodoroszczawian topi się w temperaturze 211—212°C (z metanolu).

Przykład XI.

Z aldehydu 2-/2-chlorofenilo/-3-fenilo-3-chloroakrylowego z wydajnością 56% wydajności teoretycznej: 1-[1-fenilo-2-/2-chlorofenilo/-2-formylowinylo]-4-metylopiperazynę o temperaturze topnienia 147—149°C (z eteru dwuetylowego). Odpowiedni metanosulfonian topi się w temperaturze 202°C (z izopropanolu).

Przykład XII.

Wytwarzanie 1-[1-/2,4-dwumetoksyfenilo/-2-formylowinylo]-4-metylopiperazyny: 22,65 g 1-formylo-2-chloro-2-/2,4-dwumetoksyfenilo/-etyleny o temperaturze topnienia 60—62°C rozpuszcza się w 100 ml benzenu i wkrapla do roztworu 30 g 1-metylopiperazyny w 100 ml benzenu. Po czterogodzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną ochładza się, przemywa dwukrotnie po 50 ml 2 n NaOH i następnie wodą do odczynu obojętnego. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekształca w mieszaninę octanu etylu i eteru naftowego w stosunku 11:1. Otrzymuje się 20 g, tj. z wydajnością 70% wydajności teoretycznej, 1-[1-/2,4-dwumetoksyfenilo/-2-formylowinylo]-4-metylopiperazyny o temperaturze topnienia 131°C. Wytworzony w znany sposób wodorofumaran topi się w temperaturze 113—115°C.

Substancję wyjściową w przykładzie XII i XIV wytwarza się według Weissenfels M., Schurig H., Hühsam G., Zeitschrift für Chemie, 471 (1966), Lipsk, NRD.

Analogicznie otrzymuje się następujące związki:

Przykład XIII.

Z 1-formylo-2-chloro-2-feniloetyleny z wydajnością 64% wydajności teoretycznej: 1-/2-formylo-1-fenylowinylo/-4-metylopiperazynę o temperaturze topnienia 96°C. Metanosulfonian topi się w temperaturze 214°C.

Substancję wyjściową w przykładzie XIII i XV

wytwarza się według Ziegenbein W., Franke W., Angewandte Chemie, 71, 573 (1959).

Przykład XIV.

Z 1-formylo-2-chloro-2-/4-bromofenilo/-etyleny z wydajnością 67% wydajności teoretycznej: 1-[1-/4-bromofenilo/-2-formylowinylo]-4-metylopiperazynę o temperaturze topnienia 120°C. Wodorofumaran topi się w temperaturze 208°C.

Przykład XV.

Z 1-formylo-2-chloro-2-/4-metylofenilo/-etyleny z wydajnością 68% wydajności teoretycznej: 1-[2-formylo-1-/4-metylofenylowinylo]-4-metylopiperazynę, której wodorofumaran topi się w temperaturze 215°C.

Przykład XVI.

Z aldehydu 2-fenilo-3-/3,4-dwumetoksyfenilo/-3-chloroakrylowego o temperaturze topnienia 137—139°C z wydajnością 77% wydajności teoretycznej: 1-[1-/3,4-dwumetoksyfenilo/-2-fenilo-2-formylowinylo]-4-metylopiperazynę o temperaturze topnienia 156—158°C (z octanu etylu).

Przykład XVII.

Z aldehydu 2-fenilo-3-/3-metylofenilo/-3-chloroakrylowego o temperaturze topnienia 80,5—81,5°C, z wydajnością 64% wydajności teoretycznej: 1-[1-/3-metylofenilo/-2-fenilo-2-formylowinylo]-4-metylopiperazynę o temperaturze topnienia 135°C (z cykloheksanu). Wodoroszczawian tego związku rozkłada się w temperaturze 123—125°C (z etylo-metyloketonu).

Przykład XVIII.

Z aldehydu 2-fenilo-3-/4-fluorofenilo/-3-chloroakrylowego o temperaturze topnienia 152—153°C z wydajnością 66% wydajności teoretycznej: 1-[1-/4-fluorofenilo/-2-fenilo-2-formylowinylo]-4-metylopiperazynę o temperaturze topnienia 154—155°C (z cykloheksanu).

Wodoroszczawian tego związku rozkłada się po przekształceniu z metanolu w temperaturze 96°C.

Substancje wyjściowe w przykładach XVI i XVIII wytwarza się według metody Weissenfels i inni, Zeitschrift für Chemie, 6, 471 (1966), Lipsk, NRD.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1-winylokarbonylo-piperazyny o działaniu przeciwbólowym o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę fenylową, ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma atomami chlorowca lub jedną lub dwoma grupami alkilowymi i/lub alkoksylowymi każdorazowo o 1—4 atomach węgla, R_2 , R_3 i R_4 oznaczają niezależnie od siebie każdorazowo atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksylową każdorazowo o 1—4 atomach węgla lub atom chlorowca i R_5 oznacza grupę alkilową o 1—2 atomach węgla lub grupę fenylową, oraz ich związków addycyjnych z fizjo-

logicznie nieszkodliwymi kwasami, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym X oznacza atom bromu lub chloru i R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w niewodnych rozpuszczalnikach z bezwodnym związkiem piperazyny o wzorze 3, w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie i otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie za pomocą fizjologicznie nieszkodliwych kwasów w ich sole.

2. Sposób wytwarzania pochodnych 1-winylokarbonylo-piperazyny według zastrz. 1 znamienny tym, że w przypadku otrzymywania 1/1,2 dwufenylo-2-formylwinylo-7-metylopiperazyny o wzorze 4 związki o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 oznacza atom chloru albo bromu, poddaje się reakcji w niewodnych rozpuszczalnikach z 1—3 molowymi równoważnikami N-metylopiperazyny i otrzymany związek przeprowadza się w jego sole za pomocą fizjologicznie tolerowanych kwasów.

3. Sposób wytwarzania pochodnych 1-winylokarbonylo-piperazyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach

węgla, grupę fenyłową, która jest podstawiona przez jeden albo dwa atomy chlorowca albo przez jedną lub dwie grupy alkilowe i/albo alkoksylowe każdorazowo o 1—4 atomach węgla albo, w przypadku gdy jeden z podstawników R_2 , R_3 i R_4 nie oznacza wodoru albo R_5 nie oznacza grupy metylowej, oznacza niepodstawioną grupę fenyłową, R_2 , R_3 i R_4 niezależnie od siebie oznaczają każdorazowo atom wodoru, grupę alkilową albo alkoksylową każdorazowo o 1—4 atomach węgla albo atom chlorowca i R_5 oznacza grupę alkilową o 1—2 atomach węgla albo grupę fenyłową, oraz ich związków addycyjnych z fizjologicznie tolerowanymi kwasami, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym X oznacza atom bromu albo chloru i R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w niewodnych rozpuszczalnikach z bezwodnym związkiem piperazyny o wzorze 3, w których R_5 ma wyżej podane znaczenie, i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole za pomocą fizjologicznie tolerowanych kwasów.

