



NORGE
[NO]

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 143221

(51) Int. Cl.³ C 07 D 241/04

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(21) Patentsøknad nr. 752806

(22) Inngitt 11.08.75

(23) Løpedag 11.08.75

(41) Alment tilgjengelig fra 13.02.76

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 22.09.80

(30) Prioritet begjært 12.08.74; Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 24 38 725

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av
terapeutisk aktive piperazinderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver KNOLL AG,
CHEMISCHE FABRIKEN,
Postfach 21 08 05,
D-67 Ludwigshafen am Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner RICHARD CYRUS, Ludwigshafen am Rhein,
MANFRED RASCHACK, Weisenheim am Sand,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

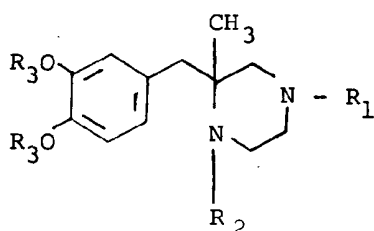
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive piperazinderivater, spesielt med antiarytmisk virkning.

De hittil i praksis anvendte antirytika har uønskede bivirkninger som f.eks. en negativ innflydelse på hjertets sammentrekningskraft. Bruken av disse preparater er derfor ikke uproblematisk (jfr. f.eks. Mürtz et al., Med.Mschr. 24, 239 - 245 (1970); Bleifeld et al., Dtsch.Med.Wschr. 96, 671 - 680 (1971)). Videre har de bare en kort virkningstid, slik at det gjennom de nødvendige hyppige inntak i korte tidsavstander oppstår ytterligere sikkerhetsrisiko for pasientene. Det er derfor ønskelig å forføye over substanser som ikke oppviser disse ulemper.

Det ble nu funnet at visse piperazinderivater er godt egnet til behandling av hjertesykdommer. Gjenstand for oppfinnelsen er fremstilling av piperazinderivater med den generelle formel

I



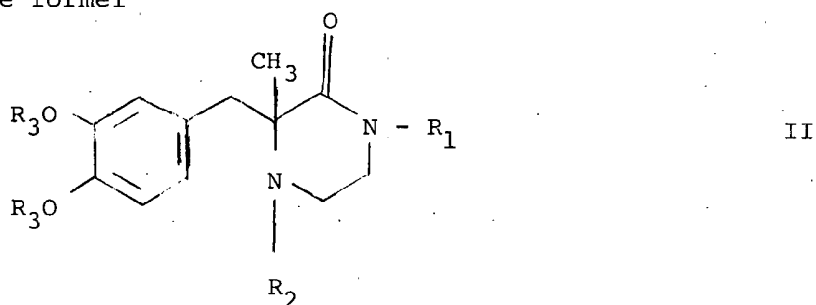
I

hvor

- R₁ betyr et hydrogenatom eller en difenylmetylrest, hvis fenylgrupper i para-stilling kan ha et hydrogenatom erstattet med et kloratom,
- R₂ betyr et hydrogenatom, en rettlinjet alkylrest med 1-8 karbonatomer, en alkenylrest med 3-4 karbonatomer, en N-disubstituert alkylaminoalkylrest med 4-8 karbonatomer, en hydroksylalkylrest med 2-4 karbonatomer, en 3,4,5-trimetoksybenzoyl- eller pyridin-karbonylalkoksyrest med 2-4 karbonatomer i alkoksyresten, en karbonylalkoksyrest med 2-4 karbonatomer, en alkanoylgruppe med 1-4 karbonatomer eller karbetoksymetylenresten og

R_3 betyr alkylrester med 1-4 karbonatomer, samt deres salter med fysiologisk anvendelige syrer.

Fremgangsmåten til fremstilling av forbindelser med den generelle formel I og deres salter med fysiologisk anvendbare syrer består deri, at man reduserer forbindelser med den generelle formel



hvor R_1 , R_2 og R_3 har forannevnte betydning med en metallorganisk forbindelse og derefter, hvis R_1 eller R_2 i de således oppnådde produkter er hydrogen, eventuelt innfører den aktuelle substituent på nitrogenet og overfører de således oppnådde forbindelser, eventuelt i sine salter med fysiologisk anvendbare syrer.

Reduksjonen av piperazinoderivatene til de tilsvarende piperaziner lar seg gjennomføre med komplekse hydrider, som f.eks. litiumaluminiumhydrid eller dibutylaluminiumhydrid i etere, fortrinnsvis dietyl- eller diisopropyleter, eller cykliske etere som tetrahydrofuran eller dioksan. Det anbefales å arbeide ved høyere temperaturer, fortrinnsvis kokepunktstemperatur for de anvendte løsningsmidler.

Alkyleringen av piperazin-ring-systemet med substituerte eller usubstituerte difenylmetylhalogenider finner sted spesifikt på nitrogen i posisjon 1. De anvendte halogenider er fortrinnsvis bromider og klorider, løsningsmiddelet er fortrinnsvis aromatiske karbohydrater som benzen, toluen og xylen eller lavtkokende ketoner som aceton, metyletylketon, diisobutylketon. Også f.eks. dimetylformamid og heksametylfosforsyretriamid er egnet; temperaturene ligger fortrinns-

vis mellom 25 og 130°C. Det anbefales å tilsette basiske kondensasjonsmidler som tertiære organiske baser eller alkali-karbonat, som kalium- eller natriumkarbonat.

En alkylering av nitrogenatomet i 4-stilling kan utføres på analogt vis. Ved anvendelse av alkylklorider respektive bromider anbefales dog tilsats av natrium- eller kaliumjodid og å anvende et lite overtrykk på ca. 1,5 til 10 atmosfære.

Det består videre den mulighet å acylere piperazin-ring-systemet med acylhalogenider, anhydrider eller estere på nitrogenatomet i 4-stilling og å redusere acyleringsproduktene i alifatiske eller cykliske etere - som dietyleter, dioksan eller tetrahydrofuran - ved hjelp av komplekse hydrider til de tilsvarende alkylderivatene.

En metylgruppe kan også innføres på nitrogenatomet i 4-stilling, idet man omsetter piperazinene i egnede løsningsmidler som f.eks. aromatiske karbohydrater eller halogenerte karbohydrater i nærvær av en base, fortrinnsvis trietylamin med kloretylformiat ved lav temperatur.

Piperazinderivatene lar seg videre hydroksyalkylere med alkyleneoksyder på nitrogenatomet i 4-stilling. Som løsningsmiddel tjener blandinger av lavtkokende alkoholer og aromatiske hydrokarboner, fortrinnsvis metanol og benzen i forholdet 2:1. Reaksjonen gjennomføres hensiktsmessig ved 25 - 80°C og ved et trykk på 3-5 atmosfærer.

Under disse reaksjonene på nitrogenatom 4 må nitrogenatom 1 enten allerede være substituert ved resten R_1 eller beskyttet av en maskeringsgruppe som senere atter blir avspaltet, da det ellers vil finne sted samme reaksjon på nitrogenatom 1 som på nitrogenatom 4.

143221

Foresteringen av hydroksyalkylgruppen utföres under dannelsen av alkalisaltene i aprotiske løsningsmidler som dimetylformamid, heksametylfosforsyreamid ved anvendelse av metallhydrider eller -amider, som natriumhydrid eller natriumamid, ved temperaturer på 80 - 100°C. Ved å tilsette et egnet syreklorid får man de tilsvarende hydroksyalkylestere.

De nye forbindelsene er i besittelse av en god antiarytmisk virksomhet ved hjertefunksjonsforstyrrelser av forskjellige genese og lokalisasjon.

De blir godt resorbert og kan også anvendes oralt profylaktisk.

De virker mindre sterkt negativt inotrop enn noen kjente antiarytmika.

De virker i antiarytmiske doseringer praktisk talt ikke blodtrykksenkende.

De antagoniserer virkningen av vasokonstriktorisk virkende biogene aminer.

Som særlig virksomme har de forbindelser vist seg, hvor R_1 betyr difenylmetylresten og R_2 et hydrogenatom, en alkyl- eller hydroksyalkylrest. Blant disse er 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin fremtredende.

Utgangsmaterialene som er nødvendig for reaksjonen er hittil ikke beskrevet i litteraturen. Fremstillingen av dem utføres på kjent måte. Noen eksempler på dette utføres i det følgende.

143221

Fremstilling av utgangsmaterialer

I

A) 126,6 g 3,4-dimetoksybenzyl- α -alanin-metylester løses i 250 ml toluen og omsettes med 58,3 g friskt destillert benzaldehyd; reaksjonsoppløsningen varmes under tilbakeløp i en vannavskiller. Etter 1 time blir løsningsmiddelet avdampet i vakuum, den rå benzalesteren løst i 300 ml metanol og hydrert med Raney-nikkel. Etter 2 timer blir katalysatoren frafiltrert og filtratet inndampet til tørrhet i vakuum. Under røring og iskjøling omsettes med 167 ml 4 n-saltsyre. Etter kort tid begynner hydrokloridet av N-benzyl-3,4-dimetoksybenzyl- α -alanin-metylester å krystallisere (smeltepunkt = 185°C). Hydrokloridet blandes med 170 ml vandig ammoniumhydroksydløsning og 250 ml toluen og røres. Den organiske fasen adskilles, vaskes halogenfritt med vann og tørkes over magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet får man 154 g (90% av teorien) N-benzyl-(3,4-dimetoksybenzyl)- α -alanin-metylester som en olje, som stivner krystallinsk. Smeltepunkt 43-45°C. Ved å anvende optisk aktivt utgangsmaterial får man i samme utbytte (D)-N-benzyl-3,4-dimetoksybenzyl- α -alanin-metylester.

Smeltepunkt_{base} 53-55°C; smeltepunkt_{HCL} 197-199°C (H₂O)
 $[\alpha]_D^{20} = -82,2^\circ$ (c = 1, metanol)

og (L)-N-benzyl-3,4-dimetoksybenzyl- α -alanin-metylester.

Smeltepunkt_{base} 54-55°C; smeltepunkt_{NCl} 197-199°C.
 $[\alpha]_D^{20} = +82,6^\circ$ (c = 1, metanol)

B) 18,6 g N-benzyl-3,4-dimetoksybenzyl- α -alanin-metylester løses i 26 ml iseddik, kjøles til 5°C og tilsettes 3,6 g is og 4,9 g 35 % formaldehydløsning.

143221

I løpet av 1 time lar man en løsning av 4,5 g kaliumcyanid i 8,8 ml vann dryppe til ved 5-10°C. Etter 1 time blir reaksjonssatsen rørt 18 timer ved 40°C og deretter kjølt til 0°C. De utfelte krystallene ble frafiltrert, vasket med 20 ml isvann og tørket. Man oppnår 18,9 g (95,3% av teorien) N-benzyl-N-cyanometyl-3,4-dimetoksybenzyl- α -alanin-metylester med smeltepunkt 94-96°C (metanol).

Tilsvarende får man i samme utbytte (D)-N-benzyl-N-cyanometyl-3,4-dimetoksyfenyl- α -alanin-metylester, smeltepunkt 108°C (metanol).

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -15,1^\circ \quad (c = 1, \text{ metanol})$$

og (L)-N-benzyl-N-cyanometyl-3,4-dimetoksyfenyl- α -alanin-metylester

Smeltepunkt 109°C

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +15,2^\circ \quad (c = 1, \text{ metanol})$$

C) I en autoklav blir 38,2 g N-benzyl-N-cyanometyl-3,4-dimetoksybenzyl- α -alanin-metylester, 200 ml toluen, samt 400 ml metanol mettet med ammoniakk-gass og en teskje vannfritt Raney-kobolt oppvarmet til 40°C. Så tilfører man et trykk 100 atmosfære hydrogen. Etter 1-2 timer er reaksjonen avsluttet. Deretter filtreres og filtratet inndampes. Resten blir omkrystallisert med metanol. Man oppnår 32,5 g (91,7% av teorien) 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-benzyl-piperazinon-(2). (Smeltepunkt 149°C).

Analogt får man med samme utbytte: (D)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-benzyl-piperazinon-(2). Smeltepunkt 183°C.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -24,1^\circ \quad (c = 1; \text{ metanol})$$

og

(L)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-benzyl-piperazinon-(2). (Smeltepunkt 183°C)

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +24,1^\circ \quad (c = 1; \text{ metanol})$$

D) 13,4 g 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-benzylpiperazinon-(2) blir suspendert i 80 ml iseddik og hydrert med vannstoff ved hjelp av palladium på kull ved romtemperatur. Etter 30 minutter frafiltreres katalysatoren, og løsningsmiddelet avdestilleres under forminsket trykk. Resten løses i 25 ml kloroform og blandes med 20% ammoniumhydroksydløsning til sterk alkalisk reaksjon. Etter adskillelse av den organiske fasen blir denne tre ganger, med hver gang 10 ml, vann ekstrahert. Kloroformfasen inndampes under forminsket trykk til tørrhet og befris for resten av vannet ved tilsats av toluen og avdestillasjon av denne i vakuum. Det oppnås 9,9 g (99,5% av teorien) 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2). Smeltepunkt 147-148°C (isopropanol).

I samme utbytte oppnår man analogt (D) 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2).

Smeltepunkt 68-70°C (dietyleter).

$$[\alpha]_D^{20} = +41,9^{\circ} \quad (c = 1, \text{ metanol})$$

og (L)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2).

Smeltepunkt 68-70°C (dietyleter).

$$[\alpha]_D^{20} = -41,8^{\circ} \quad (c = 1, \text{ metanol}).$$

II

7,7 g 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2) blir suspendert i 77 ml tørr dimetylformamid, blandet med 8,2 g tørr kaliumkarbonat og tildryppet under røring en løsning av 4,3 g metyljodid i 8 ml dimetylformamid. Etter videre røring i 12 timer filtreres, og filtratet inndampes. Resten løses med 30 ml metylenklorid og filtreres. Løsningen blir vasket halogenfritt med vann og løsningsmiddelet avdestillert. Det blir en olje tilbake som løses under koking i 80 ml diisopropyleter. Ved avkjøling utkrystalliserer 6,6 g (81,6% av teorien) 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazinon-(2) (smeltepunkt 95°C).

Analogt får man med samme utbytte: (D)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazinon-(2) smeltepunkt 124-126°C (isopropanol). $[\alpha]_D^{20} = -49^{\circ}$ (c = 1; metanol) og (L)-3-metyl-

143221

3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazinon-(2). Smeltepunkt 126°C (isopropanol). $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +49,3^{\circ}\text{C}$ ($c = 1$; metanol)

III

A) 4,8 g 50% natriumhydrid i mineralolje suspenderes i 100 ml tørr dimetylformamid, og ved romtemperatur under røring tildryppes 35,4 g 3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-benzyl-3-metyl-piperazinon-(2) løst i 100 ml tørr dimetylformamid under hydrogenutvikling. Det røres videre i 10 minutter ved 40°C . I løpet av 20 minutter tildryppes en løsning av 25 g difenylmetylbromid i 100 ml tørr dimetylformamid. Etter 60 timers røring ved romtemperatur frafiltreres det dannede natriumbromid. Filtratet blir inndampet, tatt opp i benzen og filtrert. Filtratet blir konsentrert, og resten omkrystallisert med diisopropyleter. Man oppnår 49,5 g (95% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-benzyl-piperazinon-(2). (Smeltepunkt $158-159^{\circ}\text{C}$).

Analogt får man med samme utbytte: (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-benzyl-piperazinon-(2) og (L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-benzyl-piperazinon-(2). Begge substansene blir ikke isolert rene, men bearbeidet videre som råprodukt.

B) 36 g 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-benzyl-piperazinon-(2) løses i 200 ml iseddik, blandes med 2 g 10% palladium på kull, og hydrogen presses på ved romtemperatur. Etter 1 time frafiltreres katalysatoren, filtratet inndampes og resten fordeles mellom 100 ml kloroform og 20 ml konsentrert ammoniumhydroksyd-løsning. Etter adskillelse av den organiske fasen blir denne ekstrahert to ganger med 20 ml vann og inndampet til tørrhet. Den krystalline resten blir omkrystallisert av isopropylalkohol. Man får 19,35 g (90% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2) med et smeltepunkt på 143°C .

Tilsvarende får man i samme utbytte: (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2). Smeltepunkt 166°C (isopropanol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +16,5^{\circ}$ ($c = 1$; metanol)

143221

og

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2), smeltepunkt 167°C (isopropanol)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -16,4^{\circ}\text{C} \quad (c = 1; \text{metanol})$$

C) Til en suspensjon av 6,55 g natriumhydrid-dispersjon i mineralolje og 200 ml tørr dimetylformamid tildryppes under røring 39,8 g 3-metyl-3-(3,4-dimetyloksybenzyl)-piperazinon-(2) i 200 ml tørr dimetylformamid. Etter 30 minutter blir en løsning av 39,5 g difenylmetylbromid i 100 ml tørr dimetylformamid raskt dryppet til reaksjonsløsningen, og satsen blir rørt videre 65 timer ved romtemperatur.

Reaksjonsblandingen blir inndampet, løst i 200 ml kloroform og vasket halogenfritt med vann. Etter avdestillasjon av løsningsmiddelet i vakuum får man en honningfarget olje, som blir omkrystallisert i isopropanol. Man får 43 g (69% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2) (smeltepunkt 142°C).

Analogt får man med samme utbytte: (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2), smeltepunkt 166°C (isopropanol)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +16,5^{\circ} \quad (c = 1; \text{metanol})$$

og

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2), smeltepunkt 167°C (isopropanol)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -16,3^{\circ} \quad (c = 1; \text{metanol})$$

D) På i og for seg samme vis erholdes 1-(p-klor-fenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2), smeltepunkt 95°C (diisopropyleter),

samt

(D)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-

143221

10

piperazinon-(2), smeltepunkt 148°C (isopropanol)

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +26^\circ \quad (c = 1; \text{metanol})$$

og

(L)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2). Smeltepunkt 147°C (isopropanol)

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -26,2^\circ \quad (c = 1; \text{metanol}).$$

IV

7,9 g 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2), (jfr. IIIC), blir løst i 100 ml tørr aceton og blandet med 5,5 g tørt kaliumkarbonat. Under røring ved romtemperatur tildryppes 2,8 g metyljodid i 30 ml tørt aceton i løpet av 2 timer. Man filtrerer etter 12 timers røring ved romtemperatur og filtratet inndampes. Den oljeaktige resten løses i 100 ml toluen, vaskes halogenfritt med vann og inndampes. Man får en olje som blir omkrystallisert i diisopropyleter. Man får 6,5 g (79,6% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazonon-(2). Smeltepunkt 122°C.

Analogt oppnår man:

(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazinon-(2)-hydroklorid; smeltepunkt 168-170°C (etanol)

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +33,3^\circ \quad (c = 1; \text{kloroform})$$

og

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazinon-(2)-hydroklorid; smeltepunkt 170°C (etanol)

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -33,2^\circ \quad (c = 1; \text{kloroform})$$

(D)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazinon-(2)-hydroklorid;
smeltepunkt 180-182°C (aceton-dietyleter)

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +12,5^\circ \quad (c = 1; \text{metanol})$$

(L)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-
4-metyl-piperazinon-(2)-hydroklorid;
smeltepunkt 180-182°C (aceton-dietyleter)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -12,3^{\circ}$ (c = 1; metanol)

143221

Eksempel 1

13,2 g 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2), (jfr. 1 D), løses i 200 ml absolutt tetrahydrofuran og i løpet av 1 time under røring dryppes til en kokende suspensjon av 5,5 g litiumaluminiumhydrid i 100 ml absolutt tetrahydrofuran. Etter 3 timer blir det overskytende reduksjonsmiddel, samt det dannede kompleks spaltet og de uorganiske saltene frafiltrert. Filtratet inndampes og den tilbakeblivende oljen destilleres i vakuum. Man får 188-190°C (0,05 torr) 11,2 g (90% av teorien) 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin.

Analogt oppnår man med samme utbytte:

(D)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin
(kokepunkt 178-180°C, 0,05 torr)

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +15,5^\circ \quad (c = 1; \text{metanol})$$

og

(L)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin
(kokepunkt 178-181°C; 0,05 torr)

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -15,6^\circ \quad (c = 1; \text{metanol})$$

Eksempel 2

25 g 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin, (jfr. eksempel 1), løses i 150 ml aceton, blandes med 27,6 g kaliumkarbonat og 0,5 g kaliumjodid og oppvarmes under røring til koking. Reaksjonsløsningen tilsettes 27,6 g difenylmetylbromid i 50 ml aceton. Deretter varmes 5 timer under tilbakelöp. Det uorganiske saltet blir frafiltrert og filtratet inndampet. Resten blir opptatt i 100 ml toluen og vasket tre ganger med 10 ml vann. Den organiske fasen inndampes i vakuum til tørrhet. Den oljeaktige resten blir løst i 50 ml dietyleter. Ved avkjøling utkrystalliserer 35,4 g (85% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin (smeltepunkt 123°C).

Analogt får man med samme utbytte:

(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin,
smeltepunkt 138°C (diisopropyleter)

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +19,5^\circ \quad (c = 1; \text{metanol})$$

og

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin,
smeltepunkt 139°C (diisopropyleter)

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -19,1^\circ \quad (c = 1; \text{metanol})$$

Eksempel 3

Omsetter man ifølge eksempel 2 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin med p-klorfenyl-fenylmetylchlorid i metyletylketon, oppnår man etter 12 timers reaksjonstid 1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin i 80% utbytte. Hydrokloridet har smeltepunktet $235-237^\circ\text{C}$ (isopropanol).

Analogt oppnår man med samme utbytte (D)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin som glassaktig stivnet hydrat. Vannbestemmelse ifølge Karl Fischer viser at produktet inneholder 10 mol vann.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +9^\circ \quad (c = 2,2; \text{metanol})$$

I samme utbytte får man også (L)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin som glassaktig stivnet harpiks uten definerbart smeltepunkt.

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -15,4^\circ \quad (c = 1,5; \text{metanol})$$

Eksempel 4

6,4 g 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin, (jfr. eksempel 2), løses i 60 ml aceton og blandes med 4,2 g tørt kaliumkarbonat. Under god røring ved 25°C tildryppes en løsning av 2,2 g metyljodid i 20 ml aceton. Reaksjonsblandingen røres i 12 timer ved romtemperatur. Man filtrerer, inndamper filtratet, rører resten med 50 ml toluen og filtrerer. Toluensløsningen vaskes halogenfritt med vann og inndampes til tørrhet. Det blir en honninggul olje tilbake som løses i 50 ml dietyleter. Etter innledning av hydrogenklorid blir det dannede dihydroklorid frafiltrert, vasket to ganger med 20 ml dietyleter, tørket og omkrystallisert av etylalkohol. Man

oppnår 6,2 g (80% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin, (smeltepunkt 193°C).

Analogt oppnår man med samme utbytte som krystallinsk base:

(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin, smeltepunkt 102°C (diisopropyleter)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -20,5^{\circ} \quad (c = 1; \text{metanol}) \text{ og}$$

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin, smeltepunkt 101°C (diisopropyleter)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +20,5^{\circ} \quad (c = 1; \text{metanol}).$$

Analogt oppnås:

a) (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-etyl-piperazin, smeltepunkt 122°C (isopropanol) $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -16^{\circ}$
($c = 1$; metanol).

a₁) (L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-etyl-piperazin, smeltepunkt 123°C (isopropanol) $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +16,3^{\circ}$
($c = 1$; metanol).

b) (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-n-propyl-piperazin, smeltepunkt 100°C (isopropanol) $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -13,5^{\circ}$
($c = 1$; metanol).

b₁) (L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-n-propyl-piperazin, smeltepunkt 101°C (isopropanol) $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +13,1^{\circ}$
($c = 1$; metanol).

c) (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-n-butyl-piperazin, smeltepunkt 96°C (diisopropyleter)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -13,8^{\circ}$ ($c = 1$; metanol).

c₁) (L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-n-butyl-piperazin, smeltepunkt 95°C (diisopropyleter)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +14^{\circ}$ ($c = 1$; metanol)

- g) (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-allyl-piperazin-dihydroklorid. Smeltepunkt 227°C (etanol)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +20,5^{\circ}$ (c = 1; kloroform)
- g₁) (L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-allyl-piperazin-dihydroklorid. Smeltepunkt 227°C (etanol)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -20,5^{\circ}$ (c = 1; kloroform)
- h) (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-(1-yl-2-buten)-piperazin-dihydroklorid. Smeltepunkt 212°C (etanol) $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -18^{\circ}$ (c = 1; kloroform)
- h₁) (L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-(1-yl-2-buten)-piperazin-dihydroklorid. Smeltepunkt 212°C (etanol) $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +18^{\circ}$ (c = 1; kloroform)
- i) (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-(N-dietyl aminoetyl)-piperazin-trihydroklorid; smeltepunkt 211°C (isopropanol)
 $[\alpha]_{334\text{ nm}}^{20^{\circ}\text{C}} = -18,5^{\circ}$ (base) (c = 1; kloroform)
- i₁) (L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-(N-dietyl aminoetyl)-piperazin-trihydroklorid;
 smeltepunkt 210°C (isopropanol)
 $[\alpha]_{334\text{ nm}}^{20^{\circ}\text{C}} = +18,8^{\circ}$ (base) (c = 1; kloroform)
- j) (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-(N-dietyl aminopropyl)-piperazin-trihydroklorid;
 smeltepunkt 190°C (isopropanol)
 $[\alpha]_{334\text{ nm}}^{20^{\circ}\text{C}} = -16,4$ (base) (c = 1; kloroform)
- j₁) (L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-(N-dietyl aminopropyl)-piperazin-trihydroklorid;
 smeltepunkt 193°C (isopropanol)
 $[\alpha]_{334\text{ nm}}^{20^{\circ}\text{C}} = +16,1$ (base) (c = 1; kloroform)

143221

k) (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-karbetoksymetylen-piperazin-dihydroklorid, 2,5 H₂O

smeltepunkt 148-150°C (etanol)

$[\alpha]_{334}^{20^\circ\text{C}} = +17,3^\circ$ (c = 1; metanol)

k₁) (L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-karbetoksymetylen-piperazin-dihydroklorid, 2,5 H₂O

smeltepunkt 150°C (etanol)

$[\alpha]_{334}^{20^\circ\text{C}} = -17,5^\circ$ (c = 1; metanol)

l) 1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin-dihydroklorid. H₂O

smeltepunkt 175-177°C (isopropanol)

l₁) (D)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin-dihydroklorid;

smeltepunkt 204°C (isopropanol)

$[\alpha]_{334}^{20^\circ\text{C}} = -9,3^\circ$ (c = 1; metanol)

l₂) (L)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin-dihydroklorid;

smeltepunkt 204°C (isopropanol)

$[\alpha]_{334}^{20^\circ\text{C}} = +9,8$ (c = 1; metanol)

Eksempel 5

21,6 g 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin, (jfr. eksempel 2), løses sammen med 5,2 g trietylamin i 200 ml tørr toluen. Deretter tildryppes en løsning av 5,4 g kloretylformiat i 50 ml toluen under røring. Påfølgende røres videre 2 timer. Etter filtrasjon blir filtratet vasket halogenfritt med vann og inndampet til tørrhet. Som rest får man en gulaktig olje som omkrystalliseres fra diisopropyleter. Man oppnår 22,7 g (94% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-karbetoksy-piperazin (smeltepunkt 113°C).

Analogt får man med samme utbytte:

(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-karbetoksy-piperazin; smeltepunkt 101°C (diisopropyleter)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +10^{\circ} \quad (c = 1; \text{metanol})$$

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-karbetoksy-piperazin; smeltepunkt 102°C (diisopropyleter)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -10,4^{\circ} \quad (c = 1; \text{metanol})$$

(D)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-karbetoksy-piperazin-hydroklorid;

smeltepunkt 156°C (isopropanol)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +12,0^{\circ} \quad (c = 1; \text{metanol})$$

(L)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-karbetoksy-piperazin-hydroklorid;

smeltepunkt 157°C (isopropanol)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -12,2^{\circ} \quad (c = 1; \text{metanol})$$

Eksempel 6

21,5 g 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin, (jfr. eksempel 2), løses i 200 ml tørr toluen, tilsettes 5,2 g trietylamin og blandes under røring med en løsning av 4,1 g acetylchlorid i 50 ml tørr toluen. Deretter røres ennå 8 timer. Det blir filtrert og filtratet vaskes halogenfritt med lite vann og dampes inn. Det blir en olje tilbake som omkrystalliseres fra diisopropyleter.

Man får 20,7 g (90,5% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-acetyl-piperazin (smeltepunkt 116°C).

Analogt får man med samme utbytte:

(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-acetyl-piperazin (smeltepunkt 152°C) (isopropanol)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +8,4^{\circ} \quad (c = 1; \text{metanol}) \text{ og}$$

143221

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-acetyl-piperazin. Smeltepunkt 153°C (isopropanol)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -8,5^{\circ}$ ($c = 1$; metanol).

Eksempel 7

50 g 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin, (jfr. eksempel 2), blir løst i 200 ml benzen og 400 ml metanol og oppvarmet 48 timer i en trykkbeholder med 60°C under tilsetning av 22 g etylenoksyd. Derpå inndampes løsningen til tørrhet. Resten løses i 500 ml dietyleter, blandes med 60 ml 2n-HCl og røres kraftig. Den organiske fasen adskilles og vaskes halogenfritt med vann. Det vandige syreekstraktet blir gjort alkalisk med ammoniumhydroksydløsning, ekstrahert med dietyleter, denne tørkes, filtreres og løsningsmiddelet avdestilleres. Det oppnås 54 g (98% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-hydroksyetyl-piperazin som en fargeløs harpiks.

Ved å røre sammen med vann får man et fast produkt som lar seg tørke i luft og inneholder 1 mol vann.

Analyse:	C	H	N
beregnet	71,3	8,0	5,9
funnet	71,3	8,2	6,2

Analogt får man:

(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-hydroksyetyl-piperazin. Fast produkt uten definert smeltepunkt, utbytte 87%
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +9,0^{\circ}$ ($c = 1$; metanol)
 (dihydroklorid): smeltepunkt 208°C (etanol)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -5,8^{\circ}$ ($c = 6,7$; metanol)

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-hydroksyetyl-piperazin. Fast produkt uten definert smeltepunkt, utbytte 85%
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -9,1^{\circ}$ ($c = 1$; metanol)
 (dihydroklorid): smeltepunkt 209°C (etanol)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +5,6^{\circ}$ ($c = 6,7$; metanol)

1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-hydroksyetyl-piperazin. Smeltepunkt 121°C (metanol)

(D)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-hydroksyetyl-piperazin. Fast produkt uten definert smeltepunkt
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -14,8^{\circ}$ ($c = 1$; metanol)

(L)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-hydroksyetyl-piperazin som fast produkt uten definert smeltepunkt
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +14,1^{\circ}$ ($c = 1$; metanol)

Eksempel 8

4,3 g 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-hydroksyetyl-piperazin, (jfr. eksempel 7), dryppes under røring til en suspensjon av 0,44 g natriumhydrid i mineralolje i 20 ml tørt dimetylformamid og oppvarmes til 80°C . Etter 1 time blir en løsning på 2,1 g 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid i 10 ml tørt dimetylformamid dryppet til, og suspensjon blir rørt 2 dager ved romtemperatur. Etter avdestillering av løsningsmiddelet blir resten løst i 100 ml toluen, vasket halogenfritt med lite vann og inndampet. Den oljeaktige resten løses i 100 ml dietyleter, dihydrokloridet fremstilles med hydrogenklorid, filtreres og omkrystalliseres med isopropanol. Man oppnår 5 g (74,4% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-β-(3,4,5-trimetoksybenzoyloksyetyl)-piperazin-dihydroklorid (smeltepunkt 202°C).

På samme vis får man 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-β-(pyridin-3-karbonyloksyetyl)-piperazin (trihydroklorid) smeltepunkt 210°C (metanol) og 1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-β-(pyridin-3-karbonyloksyetyl)-piperazin-trihydroklorid; smeltepunkt 188°C (etanol).

Analogt oppnår man:

1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-
4-β-(3,4,5-trimetoksybenzoyl-oksyetyl)-piperazin som glassaktig
stivnet harpiks uten definert smeltepunkt.

	C	H	N	Cl
beregnet	68,0	6,6	4,1	5,1
funnet	67,8	6,6	4,1	5,0

Eksempel 9

Omsetter man, som beskrevet i eksempel 7, (D)-1-difenylmetyl-
3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin under samme beting-
elser med propylenoksyd, får man (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-
3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-(2-hydroksypropyl)-piperazin (di-
hydroklorid)

smeltepunkt 217-219°C (etanol)

$[\alpha]_{365 \text{ nm}}^{20^\circ \text{C}} = -9,1^\circ$ (c = 1; metanol)

Analogt får man:

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-(2-
hydroksypropyl)-piperazin (dihydroklorid)

smeltepunkt 218-220°C (etanol)

$[\alpha]_{365 \text{ nm}}^{20^\circ \text{C}} = +9,3^\circ$ (c = 1; metanol)

(D)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-
4-propanol-(2)-piperazin (dihydroklorid)

smeltepunkt 219-222°C (etanol)

$[\alpha]_{365 \text{ nm}}^{20^\circ \text{C}} = -4,2^\circ$ (c = 1; metanol)

(L)-1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-
4-propanol-(2)-piperazin (dihydroklorid)

smeltepunkt 220-222°C (etanol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ \text{C}} = +4,4^\circ$ (c = 1; metanol)

Eksempel 10

Til en suspensjon av 11,6 g litiumaluminiumhydrid i 1600 ml tørr tetrahydrofuran blir under omrøring ved kokepunktet til-dryppet en løsning av 55,6 g 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazinon-(2), (jfr. eksempel 2), i 300 ml tørr tetrahydrofuran i løpet av 2 timer, og reaksjonsløsningen blir oppvarmet ennå 1 time under omrøring ved kokepunktet. Etter forsiktig tilsetning av vann blir det uløselige frafiltrert, og filtratet inndampet til tørrhet og destillert. Ved $163-165^{\circ}\text{C}/5.10^{-2}$ torr destillerer 48,5 g (92% av teorien) 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin over.

På samme vis og med samme utbytte oppnår man:

(D)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin,
kokepunkt $164-166^{\circ}\text{C}$ (0,7 torr)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -22,9^{\circ}$ ($c = 1$; metanol) og

(L)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin,
kokepunkt $164-166^{\circ}\text{C}$ (0,5 torr)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +22,7^{\circ}$ ($c = 1$; metanol)

Eksempel 11

13,3 g 3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin, (jfr. eksempel 10), oppvarmes med 13,8 g tørt kaliumkarbonat, samt 0,1 g kaliumjodid i 75 ml tørt aceton til kokepunktet og blandes under tilbakeløp og omrøring med 12,3 g difenylmetylbromid i 25 ml tørt aceton. Etter 5 timer avkjøles, filtreres og filtratet inndampes til tørrhet. Den oljeaktige resten blir opptatt i 150 ml toluen og vasket halogenfritt med vann. Den organiske fasen inndampes og den oljeaktige resten løses i 120 ml dietyleter. Etter innledning av hydrogenklorid blir det dannede dihydroklorid frafiltrert, vasket med dietyleter og omkrystallisert fra en liten mengde etylalkohol. Det oppnås 13,7 g (85% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin-dihydroklorid (smeltepunkt 193°C).

Tilsvarende oppnår man med samme utbytte:

(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin (diisopropyleter) smeltepunkt 102°C
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -20,4^{\circ}$ ($c = 1$; metanol)

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin (diisopropyleter) smeltepunkt 102°C
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +20,2^{\circ}$ ($c = 1$; metanol).

Analogt ble de i eksempel 4 a, a_1 til j, j_1 , samt l_1 til l_2 oppnådd ved substanser fremstilt.

Eksempel 12

8,6 g 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazinon-(2), (jfr. 3 c), løses i 80 ml absolutt tetrahydrofuran og dryppes ved kokepunktet i løpet av 2 timer til en rørt suspensjon av 2,3 g litiumaluminiumhydrid i 80 ml tetrahydrofuran. Suspensjonen varmes videre 6 timer ved tilbakeløp og omrøring. Etter forsiktig tilsats av vann og filtrasjon blir løsningsmiddelet avdestillert. Det oppnås en olje som omkrystalliseres fra dietyleter. Man oppnår 7,7 g (92,5% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin. Smeltepunkt 123°C .

Analogt og med samme utbytte ble fremstilt:

(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin (diisopropyleter) smeltepunkt 136°C
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +19,5^{\circ}$ ($c = 1$; metanol)

(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperazin (diisopropyleter) smeltepunkt 137°C
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -19,8^{\circ}$ ($c = 1$; metanol)

Med samme metode får man de i eksempel 3 beskrevne 1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-piperaziner i form av sine racemater, samt de optiske antipoder.

Eksempel 13

22,2 g 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazinon-(2), (jfr. 4), løses i 200 ml tørr tetrahydrofuran og dryppes under omrøring i løpet av 2 timer til en kokende suspensjon av 5,75 g litiumaluminiumhydrid i 400 ml tørr tetrahydrofuran og varmes 3 timer videre ved kokepunktet. Etter forsiktig tilsats av vann filtreres og filtratet inn-dampes. Den tilbakeblivende oljen opparbeides analogt eksem-pel 4. Man får 20 g (80% av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin i form av dihydro-kloridet. Smeltepunkt 192°C (etanol). På analogt vis får man de i eksempel 4 inntil j, j₁ og l til l₂ fremstilte forbindelser. Man får på analogt vis (D)-1-difenylmetyl-3-(3,4-dietoksybenzyl)-4-metyl-piperazin; smeltepunkt $105-107^{\circ}\text{C}$ (diisopropyleter)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -22,3^{\circ}$ (c = 1; metanol), samt

(L)-1-difenylmetyl-3-(3,4-dietoksyfenyl)-4-metyl-piperazin; smeltepunkt 107° (diisopropyleter)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = +15,5^{\circ}$ (c = 1; metanol)

Eksempel 14

9,16 g (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-acetyl-piperazin, (jfr. eksempel 6), løses i 150 ml tørr tetrahydrofuran og dryppes under omrøring i løpet av 2 timer til en suspensjon av 2,3 g litiumaluminiumhydrid i 150 ml tørr tetrahydrofuran og holdes videre 3 timer ved kokepunktet. Etter forsiktig tilsats av vann filtreres og filtratet inn-dampes. Den tilbakeblivende oljen omkrystalliseres i lite isopropanol. Man får 7,2 g (81% av teorien) (D)-1-difenyl-metyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-etyl-piperazin; smeltepunkt 122°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -16,1^{\circ}$ (c = 1; metanol)

På analogt vis får man de i eksempel 4 under a₁, b - c₁, samt i - j₁ nevnte forbindelser.

143221

Eksempel 15

14,5 g 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-karbetoksy-piperazin, (jfr. eksempel 5), løses i 170 ml tørr tetrahydrofuran og dryppes under omrøring i løpet av 2 timer til en kokende suspensjon av 3,42 g litiumaluminiumhydrid i 150 ml tørr tetrahydrofuran og holdes 2 timer videre ved kokepunktet. Etter forsiktig tilsats av vann filtreres fra og filtratet inndampes. Den tilbakeblivende oljen opparbeides analogt eksempel 4. Man får 12,4 g (82 % av teorien) 1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin i form av dihydrokloridet. Smeltepunkt 192°C (etanol).

På analogt vis får man de i eksempel 4 nevnte begge anti-podene, samt de i eksempel 4 oppførte forbindelsene 1 - 1₂.

Den terapeutiske effekt av de fremstilte forbindelsene vil fremgå av det etterfølgende:

Påvisningen av den antiarytmiske virkning hos de nye forbindelser skjedde ved eksperimenter på dyr ved bestemmelse av den funksjonelle refraktærtiden til venstre hjerteforkammer hos marsvin ved hjelp av paret elektrisk stimulering etter metoden til Govier W. C., J. Pharmacol. Exp. Therap. 148, 100 - 105 (1965). I denne forsøksanordningen utmerker de allerede anvendte antiarytmika med forskjellig kjemisk struktur og forskjellige terapeutiske angrepspunkter på mennesker seg alle ved en forlengelse av den funksjonelle refraktærperioden. Metoden muliggjør dertil å måle substansenes virkninger på kontraksjonskraften til hjertemusklene [Reuter und Heeg, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 268, 323 - 333 (1971); Zetler und Strubelt, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 271, 335 - 345 (1971)].

Forsøkene med substansene skjedde ved hjelp av opptil 30 enkeltforsøk. For dosevirkningssammenhengene ble lineære regresjonsfunksjoner beregnet [A. Lindner: Statistische Methoden, 3. oppl. Birkhäuser Verlag, Basel (1969)], idet man benyttet de maksimale prosentuelle avvik fra utgangsverdien i tidsrom opptil 60 min. etter tilsetning av forsøkssubstansen til badevæsken.

I tabell 1 er i spalte I oppført de optiske isomere for en av de nye forbindelser og kjente antiarytmika. I spalte II er den antiarytmiske virkning, i spalte III den inotrope virkning og i spalte IV den terapeutiske bredde av forbindelsene gjengitt. ED₂₅ er den virkedose som forlenger refraktærtiden med 25% hhv. senker kontraksjonskraften med 25%. Fra tabellen ser man at de nye substanser til dels er de kjente substanser overlegne med hensyn til virksomhet. Dertil har de en bedre sikkerhetsavstand mellom den ønskede rytmeregulerende virkning og den uønskede påvirkning på kontraktiliteten til hjertet (spalte III).

Tabell 2 viser den antiarytmiske virksomhet hos de nye forbindelser sammenlignet med det kjente Ajmalin.

Den antiarytmiske virkning hos de nye forbindelser kan også bekreftes ved eksperimentelt fremkalte hjerterytmeforstyrrelser hos intakte forsøksdyr: infunderer man intravenøst Akonitin på rotter, viser det seg sterke forstyrrelser av hjerteslagrekkefølgen i elektrokardiogrammet så som ekstrasystoler, ventrikulære tachykardier og kammerflagring hhv. -flimring, som til slutt fører til forsøksdyrenes død. Ved forbehandling med de nye legemidler kan man forhindre at disse truende hjerterytmiske forstyrrelser opptrer hhv. forsinkes dem ved kontinuerlig Akonitin-tilførsel. Denne eksperimentelle arytmi-modell er prøvet med hensyn til signifikans ved hjelp av allerede klinisk utprøvde standardterapeutika og godt egnet for dyreeks-

143221

perimentell karakterisering av antiarytmika [Bianchi et al., *Arzneim. Forsch.* 18, 845 - 850 (1968); Haas und Busch, *Arzneim. Forsch.* 18, 401 - 407 (1968); Haas et al. *Arzneim. Forsch.* 21, 1392 - 1399 (1971); Marmo, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 269, 231 - 247 (1971); Strubelt et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 271, 346 - 360 (1971)]. Tabell 3 viser resultatene av prøving av (D)-1-difenyl-metyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin. ED₂₅ og ED₅₀ er de intravenøse doser i mg/kg som muliggjør en økning på 25% hhv. 50%, inntil forekomst av ekstrasystoler, ventrikulære tachykardier og kammerflagringer, av appliserbare Akonitin-doser overfor Akonitin-kontrollen.

Videre har de nye forbindelser sammenlignet med de substanser som hittil ble anvendt i terapien for samme indikasjon en utmerket langtidsvirkning. Behandler man f.eks. rotter peroralt med 400 mg/kg (D)-1-difenyl-metyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin, trenger man ennå 8 timer etter administrering av substansen - i sammenligning med ubehandlede dyr - frem til forekomst av ekstrasystoler en 68% - frem til forekomst av ventrikulære tachykardier en 75% og frem til begynnelse av kammerflagring en 70% høyere dose Akonitin. De tilsvarende verdier for prokainamid ligger ved 16, 12 og 29%.

Piperazinderivatene og saltene deres med fysiologisk fordragelige syrer bør gis oralt og parenteralt. Dosen bør ligge på ca 0,5 - 5,0 mg/kg og dag ved intravenøs hhv. intramuskulær applikasjon og ved ca. 2 - 20 mg/kg og dag ved oral anvendelse. De kjente galeniske formuleringer så som tabletter, dragéer, kapsler og løsninger er egnet for applikasjon.

T a b e l l 1

Antiarlytmika	I Antiarlytmisk virkning (Refraktærtidsforlengelse)	II Inotrop virkning (kontraksjonskraftsenkning)	III Terapeutisk bredde II : I
N-n-propylajmalin	ED ₂₅ = 0,0037	ED ₂₅ = 0,0015	0,4
Antazolin	ED ₂₅ = 0,164	ED ₂₅ = 0,094	0,6
(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin	ED ₂₅ = 0,0063	ED ₂₅ = 0,0093	1,5
(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin	ED ₂₅ = 0,0056	ED ₂₅ = 0,0052	0,9

T a b e l l 2

	Dose mm/l	Antiaritmisk virkning (% refrak- tærtdsforlængelse)
(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy- benzyl)-4-metyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	50
1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksyben- zyl)-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	46
1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksyben- zyl)-4-hydroksyetyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	55
1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4- dimetoksybenzyl)-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	28
(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy- benzyl)-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	31
(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy- benzyl)-4-hydroksyetyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	72
(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy benzyl)-4-etyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	48
1-(p-klorfenyl-fenylmetyl)-3-metyl-3-(3,4- dimetoksybenzyl)-4-hydroksyetyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	55
(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy- benzyl)-4-etyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	50
(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy- benzyl)-4-n-propyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	51

T a b e l l 2 (forts.)

	Dose mm/l	Antiaritmisk virkning (% refrak- tærtidsforlængelse)
(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy- benzyl)-4-n-butyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	31
(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy- benzyl)-4-metyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	73
1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksyben- zyl)-4-metyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	64
(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy- benzyl)-4-allyl-piperazin-dihydroklorid	$1 \cdot 10^{-5}$	47
(L)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy benzyl)-4-(N-dietylaminopropyl)-piperazin- trihydroklorid	$1 \cdot 10^{-5}$	43
(L)-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl- piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	36
(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dietoksy- benzyl)-4-metyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	40
L-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksy- benzyl)-4-n-oktyl-piperazin	$1 \cdot 10^{-5}$	46
Ajmalin (Sammenligningssubstans)	$1 \cdot 10^{-5}$	14

143221

30

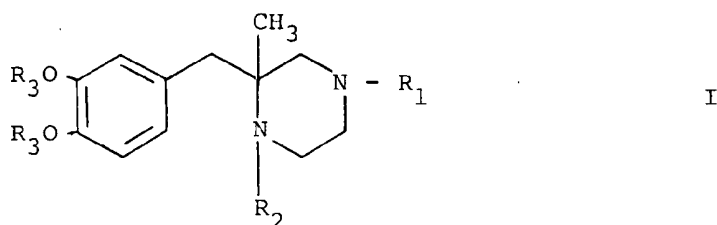
T a b e l l 3

	Ekstra-systoler	Ventr. Tachykardi	Kammerflagring
(D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin	ED ₂₅ 0,94 ED ₅₀ 1,21	0,94 1,26	0,84 1,23
Prokainamid	ED ₂₅ 6,8 ED ₅₀ 52,6	6,8 29,1	+ +
Sparteïn	ED ₂₅ + ED ₅₀ +	4,4 9,5	+ +

+ = doseafhængig virkning ikke påviselig.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling af terapeutisk aktive piperazinderivater med den generelle formel



hvor

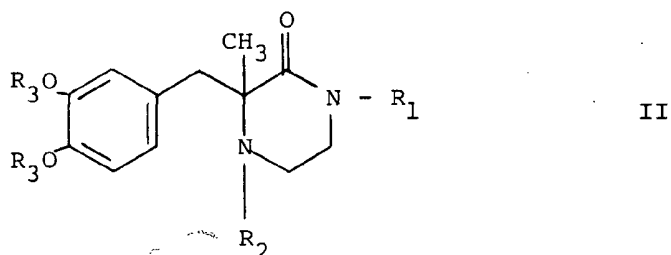
R₁ betyr et hydrogenatom eller en difenylmetylrest, hvis fenylgrupper i para-stilling kan ha et hydrogenatom erstattet

med et kloratom,

R_2 betyr et hydrogenatom, en rettlinjert alkylrest med 1-8 karbonatomer, en alkenylrest med 3-4 karbonatomer, en N-disubstituert alkylaminoalkylrest med 4-8 karbonatomer, en hydroksyalkylrest med 2-4 karbonatomer, en 3,4,5-trimetoksybenzoyl- eller pyridin-karbonylalkoksyrest med 2-4 karbonatomer i alkoksyresten, en karbonylalkoksyrest med 2-4 karbonatomer, en alkanoylgruppe med 1-4 karbonatomer eller karbetoksymetylenresten og

R_3 betyr alkylrester med 1-4 karbonatomer, samt deres salter med fysiologisk anvendelige syrer,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man reduserer forbindelser med den generelle formel



hvor R_1 , R_2 og R_3 har forannevnte betydning med en metallorganisk forbindelse og deretter, hvis R_1 eller R_2 i de således oppnådde produkter er hydrogen, eventuelt innfører den aktuelle substituent på nitrogenet og overfører de således oppnådde forbindelser, eventuelt i sine salter med fysiologisk anvendbare syrer.

2. Fremgangsmåte ved fremstilling av (D)-1-difenylmetyl-3-metyl-3-(3,4-dimetoksybenzyl)-4-metyl-piperazin ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man reduserer en forbindelse med formel II med (D)-konfigurasjon hvor R_1 betyr difenylmetyl, R_3 metyl og R_2 metyl eller en karbonylalkoksyrest med 2-4 karbonatomer med en metallorganisk forbindelse.