

Bejelentés napja: 1977. IV. 22.

(LI-311)

Elsőbbsége: Nagy-Britannia: 1976. IV. 23.
(16 526/76)

Közzététel napja: 1980. XI. 28.

Megjelent: 1981. XII. 31.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 405/06
C 07 D 409/06
C 07 D 413/06
C 07 D 417/06

Feltalálók:

Verge John Pomfret kutatóvegyész, Woking, Surrey,
Jamieson William Boffey kutatóvegyész, Henley on
Thames, Oxfordshire,
Nagy-Britannia

Szabadalmas:

Lilly Industries Limited, London,
Nagy-Britannia

Eljárás fenil-piperazin-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás értékes farmakológiai aktivitással rendelkező, új fenil-piperazin-származékok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű új vegyületeket és azok gyógyászati alkalmazható sóit állítjuk elő — ahol

R¹ benzilcsoportot, klórbenzilcsoportot, 1—6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, 1—4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxil- vagy nitrocsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent,

R² adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, 1—4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxil-, nitro-, amino-, 2—4 szénatomos alkanoilamino- vagy 1—4 szénatomos alkil-szulfonil-amido-csoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent,

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport,

Q jelentése furanilén-, tiofenilén-, oxazolilén- vagy tiazolilén-csoport,

m értéke 1 és 3 közötti egész szám, és

n értéke 0 vagy 1, azzal a feltétellel, hogy ha m jelentése 2, n jelentése 0 és Q a szomszédos etilencsoport-hoz 5-helyzetben kapcsolódó tiazolilén-csoport, R¹ jelentése metilcsoporttól eltérő.

Az „1—4 szénatomos alkilcsoport” megjelölésen 1—4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú al-

2

kilcsoportokat, például metil-, etil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, izobutil- vagy terc-butil-csoportot értünk. Az 1—4 szénatomos alkoxycsoportok a fenti definíciónak megfelelő 1—4 szénatomos alkilrészt tartalmaznak.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben

(a) m értéke 1 és n értéke 0,

(b) Q tiazolilén-csoportot jelent,

(c) Q oxazolilén-csoportot jelent,

10 (d) Q tiofenilén-csoportot jelent,

(e) Q furanilén-csoportot jelent,

(f) R¹ 1—3 szénatomos alkilcsoportot, például metil- vagy izopropilcsoportot jelent,

(g) R¹ fenilcsoportot jelent,

15 (h) R¹ benzilcsoportot jelent és/vagy

(i) R² egy vagy két metil-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent.

Az (I) általános képletű fenil-piperazin-származékok kiemelkedően előnyös képviselői a következő vegyületek:

(i) (II) általános képletű furán-származékok — ahol R¹ adott esetben egy vagy két halogén-, 1—4 szénatomos alkil-, 1—4 szénatomos alkoxi- és/vagy trifluor-metil-csoportot hordozó fenilcsoportot jelent,

25 R² adott esetben 1—4 szénatomos alkil-, amino-, 1—4 szénatomos alkil-szulfonamido- vagy 1—4 szénatomos alkoxi-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent, és

m értéke 1 vagy 3,

30 (azonban ha R¹ fenilcsoportot jelent, és m értéke 1, R²

fenilcsoporttól eltérő jelentésű, míg ha R^1 metilcsoportot jelent és m értéke 1, R^2 nem jelent fenil-, halogén-fenil-, (1—4 szénatomos)-alkil-fenil-, (1—4 szénatomos)-alkoxi-fenil-, trifluor-metil-fenil- vagy di-(1—4 szénatomos)-alkil-fenil-csoportot);

(ii) (III) általános képletű tiofén-származékok — ahol R^1 jelentése fenilcsoport,

R^2 jelentése fenil-, (1—4 szénatomos)-alkil-fenil-, trifluor-metil-fenil-csoport vagy két szubsztituenst, nevezetesen halogénatomot, trifluor-metil-csoportot és/vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot hordozó fenilcsoport,

m értéke 1 vagy 2, és ugyanakkor n értéke 0, vagy m és n értéke egyaránt 1, és ugyanakkor R^3 etilcsoportot jelent;

(iii) (IV) általános képletű oxazol-vegyületek — ahol R^1 adott esetben 1—4 szénatomos alkoxi- vagy halogén-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent,

R^2 adott esetben 1—4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, halogén-, amino- vagy 2—4 szénatomos alkanoil-amino-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent, és

m értéke 1 vagy 2 —;

(iv) (V) általános képletű tiazol-vegyületek — ahol R^1 benzilcsoportot, míg R^2 fenil- vagy p-halogén-fenilcsoportot jelent —;

(v) (Va) általános képletű tiazol-vegyületek, ahol R_a^1 1—4 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben 1—4 szénatomos alkil-, 1—4 szénatomos alkoxi-, nitro- vagy trifluor-metil-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent, és

R_a^2 adott esetben trifluor-metil-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent —;

valamint a felsorolt vegyületek gyógyászatiilag alkalmazható sói.

A korábban említett származékokban m értéke célszerűen 1.

Az (I) általános képletű vegyületek közül kiemelkedően előnyösnek bizonyultak a következő származékok:

1-[2-(5-fenil-tiofén-2-il)-etil]-4-fenil-piperazin,
 1-(5-metil-furán-2-il-metil)-4-(3-klór-fenil)-piperazin,
 1-[5-(4-metoxi-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin,
 1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin,
 1-[3-[5-(3,4-diklór-fenil)-furán-2-il]-prop-1-il]-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-[2-(5-fenil-tiofén-2-il)-but-1-il]-4-fenil-piperazin,
 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin,
 1-[3-(5-fenil-furán-2-il)-prop-1-il]-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-[5-(4-metoxi-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-(2-benzil-tiazol-4-il-metil)-4-fenil-piperazin,
 és a felsorolt vegyületek gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sói.

Az (I) általános képletű új vegyületek közül továbbá példaként a következőket említjük meg:

1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(3-klór-fenil)-piperazin,
 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin,
 1-[5-(3-trifluormetil-4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,
 1-[3-(5-fenil-furán-2-il)-prop-1-il]-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperazin,

1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-klór-fenil)-piperazin,
 1-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-etil]-4-(4-amino-fenil)-piperazin,
 1-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-etil]-4-(4-nitro-fenil)-piperazin,
 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-fenil-piperazin,
 5 1-[4-(3-trifluormetil-fenil)-tiazol-2-il-metil]-4-fenil-piperazin,
 1-(4-fenil-tiazol-2-il-metil)-4-fenil-piperazin,
 1-{2-[5-(4-klór-fenil)-oxazol-2-il]-etil}-4-fenil-piperazin,
 1-[2-(5-fenil-oxazol-2-il)-etil]-4-(4-klór-fenil)-piperazin,
 10 1-[2-(5-fenil-oxazol-2-il)-etil]-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin,
 1-[1-(5-fenil-oxazol-2-il)-prop-2-il]-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-[1-(5-fenil-oxazol-2-il)-etil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 15 1-{2-[4-(4-klór-fenil)-tiazol-2-il]-etil}-4-fenil-piperazin,
 1-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-etil]-4-(4-klór-fenil)-piperazin,
 1-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-etil]-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin,
 1-[1-(4-fenil-tiazol-2-il)-prop-2-il]-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 20 1-[1-(4-fenil-tiazol-2-il)-etil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-(4-fenil-tiazol-2-il-metil)-4-(4-metánszulfonamidofenil)-piperazin,
 1-{2-[5-(4-klór-fenil)-furán-2-il]-etil}-4-fenil-piperazin,
 25 1-[2-(5-fenil-furán-2-il)-etil]-4-(4-klór-fenil)-piperazin,
 1-[2-(5-fenil-furán-2-il)-etil]-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin,
 1-[1-(5-fenil-furán-2-il)-prop-2-il]-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-[1-(5-fenil-furán-2-il)-etil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 30 1-(5-fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-(5-fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-metánszulfonamidofenil)-piperazin,
 1-[4-(4-fenil-tiazol-2-il)-but-1-il]-4-fenil-piperazin,
 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 35 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-fenil-piperazin,
 1-(5-metil-oxazol-2-il-metil)-4-fenil-piperazin,
 1-(4-metil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-etil]-4-(4-klór-fenil)-piperazin,
 1-[2-(4-metil-oxazol-2-il)-etil]-4-(3-metil-fenil)-piperazin,
 40 1-[3-(5-metil-oxazol-2-il)-prop-1-il]-4-(2-klór-fenil)-piperazin,
 1-(5-benzil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazin,
 1-(4-benzil-oxazol-2-il-metil)-4-(3-acetamino-fenil)-piperazin,
 45 1-[2-(5-benzil-oxazol-2-il)-etil]-4-(4-nitro-fenil)-piperazin,
 1-[2-(5-benzil-oxazol-2-il)-etil]-4-(4-etil-fenil)-piperazin,
 1-[3-(5-benzil-oxazol-2-il)-prop-1-il]-4-(4-etoxi-fenil)-piperazin,
 50 1-(5-metil-tiazol-2-il-metil)-4-fenil-piperazin,
 1-(4-metil-tiazol-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-[2-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-4-(4-klór-fenil)-piperazin,
 1-[2-(4-metil-tiazol-2-il)-etil]-4-(3-metil-fenil)-piperazin,
 1-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-prop-1-il]-4-(2-klór-fenil)-piperazin,
 55 1-(5-benzil-tiazol-2-il-metil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazin,
 1-(4-benzil-tiazol-2-il-metil)-4-(3-acetamino-fenil)-piperazin,
 1-[2-(5-benzil-tiazol-2-il)-etil]-4-(4-amino-fenil)-piperazin,
 60 1-[2-(5-benzil-tiazol-2-il)-etil]-4-(4-etil-fenil)-piperazin,
 1-[3-(5-benzil-tiazol-2-il)-prop-1-il]-4-(4-etoxi-fenil)-piperazin,
 1-(5-metil-furán-2-il-metil)-4-fenil-piperazin,
 65 1-(4-metil-furán-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin,

1-[2-(5-metil-furán-2-il)-etil]-4-(4-klór-fenil)-piperazin,
 1-[2-(4-metil-furán-2-il)-etil]-4-(3-metil-fenil)-piperazin,
 1-[3-(5-metil-furán-2-il)-prop-1-il]-4-(2-klór-fenil)-
 -piperazin,
 1-(5-benzil-furán-2-il-metil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazin,
 1-(4-benzil-furán-2-il-metil)-4-(3-acetamino-fenil)-
 -piperazin,
 1-[2-(5-benzil-furán-2-il)-etil]-4-(4-etil-fenil)-piperazin,
 1-[3-(5-benzil-furán-2-il)-prop-1-il]-4-(4-etoxi-fenil)-
 -piperazin,
 1-(5-metil-tiofén-2-il-metil)-4-fenil-piperazin,
 1-(4-metil-tiofén-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin,
 1-[2-(5-metil-tiofén-2-il)-etil]-4-(4-klór-fenil)-piperazin,
 1-[2-(4-metil-tiofén-2-il)-etil]-4-(3-metil-fenil)-piperazin,
 1-[3-(5-metil-tiofén-2-il)-prop-1-il]-4-(2-klór-fenil)-
 -piperazin,
 1-(5-benzil-tiofén-2-il-metil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazin,
 1-(4-benzil-tiofén-2-il-metil)-4-(3-acetamido-fenil)-
 -piperazin,
 1-[2-(5-benzil-tiofén-2-il)-etil]-4-(4-nitro-fenil)-piperazin,
 1-[2-(5-benzil-tiofén-2-il)-etil]-4-(4-etil-fenil)-piperazin,
 1-[3-(5-benzil-tiofén-2-il)-prop-1-il]-4-(4-etoxi-fenil)-
 -piperazin,

és a felsorolt vegyületek gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sói.

Hasonló vegyületek kerültek ismertetésre a Chemical Abstracts 85, 78164 f helyén hivatkozott 78 185. számú lengyel szabadalmi leírásban, a leírt vegyületek anti-allergiás hatásáról azonban nem történt említés.

Az (I) általános képletű új vegyületeket és azok savaddíciós sóit a találmány szerint a következőképpen állítjuk elő:

a) valamely (VI) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^3 , Q , m és n az előbbiekből, az (I) képletnél megadott jelentésű és

L halogénatomot-, metilszulfonil- vagy helyettesített benzolszulfonil-csoportot jelent — egy (VII) általános képletű vegyülettel — ahol R^2 az (I) képletnél megadott jelentésű — kondenzálunk; vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (I/1) általános képletű vegyületek előállítására — ahol

m az (I) képletnél megadott jelentésű és $R^{1'}$ és $R^{2'}$ jelentése a nitrocsoporttal helyettesített fenil-csoport kivételével megegyezik R^1 és R^2 -nek az (I) képletnél megadott jelentésével —

valamely (VIII) általános képletű vegyületet — ahol $R^{1'}$, Q , $R^{2'}$ és m jelentése a fenti — egy kémiai redukálószerrel, előnyösen diboránnal vagy lítium-alumínium-hidriddel redukálunk; vagy

c) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (I/2) általános képletű vegyületek előállítására — ahol m és R^3 a fenti, $R^{1'}$ és $R^{2'}$ a b) eljárásváltozatban megadott jelentésű — valamely (IX) általános képletű vegyület — ahol R^1 , Q , $R^{2'}$ és m jelentése a fenti és $X^{(-)}$ egy sóképző anion — katalitikus hidrogénezéssel vagy egy kémiai redukálószerrel, előnyösen nátrium-cianobórhidriddel redukálunk; vagy

d) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (XV) általános képletű vegyületek előállítására — ahol R^1 , R^2 , R^3 , m és n a fenti jelentésű — valamely (XI) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 , m és n jelentése a fenti — valamely dehidratálószerrel, előnyösen polifoszforsavval, foszfor-oxikloriddal vagy tömény kénsavval ciklizálunk;

és kívánt esetben egy az a) eljárásváltozat szerint előállított (I), vagy a d) eljárásváltozatban kapott (XV) általános képletű vegyületet — ahol R^2 nitrocsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent, R^1 , R^3 , Q , m és n a fenti jelentésű, de R^1 nitrocsoporttal helyettesített fenilcsoporttól eltérő — redukálunk, és/vagy

kívánt esetben egy előállított (I), (I/1), (I/2) vagy (XV) általános képletű vegyületet — ahol R^2 vagy $R^{2'}$ aminocsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent, R^1 , R^3 , Q , m és n az (I) képletnél megadott jelentésű — acilezünk, és/vagy

kívánt esetben egy előállított (I), (I/1), (I/2) vagy (XV) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és/vagy R^2 vagy $R^{1'}$ és/vagy $R^{2'}$ alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent, R^3 , Q , m és n a fenti megadott jelentésű — dezeterezünk, és/vagy

kívánt esetben egy előállított (I), (I/1), (I/2) vagy (XV) általános képletű vegyületet — a képletekben R^1 , R^2 , R^3 , Q , n , m és $R^{1'}$, $R^{2'}$ a fenti jelentésű — savaddíciós sójává alakítunk.

A találmány szerinti a) eljárásváltozatnál ismertetett kondenzációs reakciót előnyösen protonmegkötő reagens, például egy bázis, így nátriumkarbonát jelenlétében hajtjuk végre. Reakcióközegként előnyösen poláros oldószereket, így alkanolokat, például etanolt alkalmazunk. A reakciót előnyösen az elegy forralása közben hajtjuk végre. A reakciót előnyösen 20–150 °C-on hajtjuk végre. A kiindulási anyagként felhasznált (VI) általános képletű vegyületek ismertek [lásd J. Am. Chem. Soc. 56, 470 (1934)], vagy ismert módszerekkel állíthatók elő.

A (VIII) általános képletű amid-vegyületeket kémiai redukálószerrel, például diboránnal vagy lítium-alumínium-hidriddel redukálhatjuk. A reakciót célszerűen éter-típusú oldószerekben, például tetrahidrofuránban, előnyösen 0–80 °C-on hajtjuk végre. A (VIII) általános képletű amid-vegyületeket a megfelelő (XIII) általános képletű savkloridok — ahol R^1 , Q és m jelentése a fenti — és (VII) általános képletű piperazin-származékok — ahol R^2 jelentése a fenti — reakciójával állíthatjuk elő. Az utóbbi reakcióban kiindulási anyagként felhasznált (XIII) általános képletű savkloridokat például a megfelelő karbonsavak és tionilklorid reakciójával alakíthatjuk ki.

A (IX) általános képletű vegyületeket a J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971) vagy a Synthesis 135–146 (1975) közleményben ismertetett körülmények között redukálhatjuk. A redukciót előnyösen nátrium-cianobórhidriddel hajtjuk végre, azonban a redukciót egyéb módszerekkel (például katalitikus hidrogénezéssel vagy megfelelő kémiai redukálószer alkalmazásával) is megvalósíthatjuk. A redukciót célszerűen 0–80 °C-on végezzük.

A találmány szerinti (c) eljárásváltozat során kiindulási anyagként felhasznált (IX) általános képletű vegyületeket rendszerint a megfelelő (XIV) általános képletű karbonil-vegyületek — ahol R^1 , R^3 , Q és m jelentése a fenti — és (VII) általános képletű piperazin-származékok — ahol R^2 jelentése a fenti — proton-donor, például ecetsav jelenlétében végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

A ciklizációs reakcióban kiindulási anyagként felhasználható vegyületek és az alkalmazandó reakciókörülmények szakember számára jól ismertek. A felhasználható kiindulási anyagokat és az alkalmazandó

reakciókörülményeket többek között a *Chemical Reviews* 75, 389—437 (1975) és az *Advances in Heterocyclic Chemistry* 17, (1974) közlemény ismerteti.

A (XI) általános képletű vegyületek (ahol R^1 , R^2 , R^3 , m és n jelentése a fenti) — gyűrűzárással az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (XV) általános képletű vegyületekké alakíthatók — ahol R^1 , R^2 , R^3 , m és n jelentése a fenti. A gyűrűzárást vízelvonászerek, például polifoszorsav, foszforoxiklorid vagy tömény kénsav alkalmazásával, célszerűen 80—180 °C-on hajtjuk végre.

A (XI) általános képletű vegyületek előállítása során a (XII) általános képletű brómvegyületeket — ahol R^1 , R^2 , R^3 , m és n jelentése a fenti — savmegkötőszer, például nátriumkarbonát jelenlétében (VII) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk — ahol R^2 jelentése a fenti.

A (XII) általános képletű vegyületek előállítása során az R^1 —CO—CH₂—NH₂ általános képletű aminokat — ahol R^1 jelentése a fenti — Cl—CO—(CH₂)_m—(CHR³)_n—Br általános képletű savkloridokkal — ahol R^3 , m és n jelentése a fenti — reagáltatjuk dimetilformamid jelenlétében.

A fentiek szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket szabad bázis vagy savaddíciós só formájában különíthetjük el.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói közül különösen előnyösek a gyógyászatilag alkalmazható, nem-toxikus sók. E sók közül a szervesen savakkal, például sósavval, hidrogénbromiddal, salétromsavval, kénsavval vagy foszforsavval, továbbá a szerves savakkal, például szerves karbonsavakkal (így glikolsavval, maleinsavval, hidroximaleinsavval, almasavval, borkósavval, citromsavval, szalicilsavval, o-acetoxibenzoosavval, nikotinsavval vagy izonikotinsavval) vagy szerves szulfonsavakkal (például metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, 2-hidroxi-etánszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval vagy 2-naftalinsavval) képezett sókat említjük meg. A savaddíciós sók továbbá egyéb savakkal, például pikrinsavval vagy oxálsavval képezett sók is lehetnek; e sókat tisztítás vagy azonosítás céljából állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóiból ismert módon szabadíthatjuk fel a bázist, például úgy, hogy a sókat bázissal, így fémhidroxiddal vagy -alkoxiddal (így alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxiddal, például lítium-, nátrium-, kálium- vagy kalcium-hidroxiddal), fémkarbonáttal (így alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonáttal vagy -hidrogénkarbonáttal), ammóniával, hidroxil-formájú ioncserélő gyantával vagy egyéb megfelelő reagenssel kezeljük.

A savaddíciós sókat ismert módszerekkel egyéb savaddíciós sókká alakíthatjuk. Így például a szervesen savakkal képezett addíciós sókat az újonnan kialakítandó sónak megfelelő sav fémsóival, például nátrium-, bárium- vagy ezüst-sóival reagáltatjuk olyan oldó- vagy hígítószerben, amely a képződő szervesen sót nem oldja. A reakció lezajlása után a kivált szervesen sót egyszerűen eltávolíthatjuk a rendszerből. A savaddíciós sókat anioncserélő gyanták alkalmazásával is átalakíthatjuk más savaddíciós sókká.

Az (I) általános képletű új vegyületeket, továbbá azok gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóit ismert gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy segédanyagok felhasználásával gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. Ezeket a készítményeket elsősorban a túlérzékenység-

gi reakciók, például az asztma megelőzésére és kezelésére használhatjuk fel. A készítmények hatóanyagát képező (I) általános képletű vegyületek toxicitása csekély.

Az (I) általános képletű vegyületeket orálisan, rektálisan, helyileg vagy parenterálisan (például injekció, illetve folyamatos vagy szakaszos intravenás infúzió) formájában beadható készítményekké, így tablettákká, rágótablettákká, szublingvális tablettákká, ostyatokokká, kapszulákká, elixírekké, szuszpenziókká, kúpokká, aeroszolos készítményekké, kenőcsökké (például 1—10 súly% hatóanyagot tartalmazó kenőcsökké), kemény vagy lágy zselatin-kapszulás készítményekké, fiziológiásan alkalmazható közegekben kialakított injekciós oldatokká vagy szuszpenziókká, továbbá injekciós célokra felhasználható, sterilizált porkészítményekké alakíthatjuk.

A gyógyászati készítményeket előnyösen dóziségségek formájában hozzuk forgalomba. A dóziségségek előnyösen 5—500 mg hatóanyagot tartalmaznak. A parenterálisan adagolható dóziségségek hatóanyag tartalma célszerűen 5,0—50 mg, az inhalációval adagolható dóziségségek hatóanyag tartalma célszerűen 5,0—50 mg, míg az orálisan vagy rektálisan adagolható dóziségségek hatóanyag tartalma célszerűen 25—500 mg lehet. Az (I) általános képletű vegyületeket általában 0,5—300 mg/kg-os, célszerűen 0,5—20 mg/kg-os napi dózisban adagoljuk; nyilvánvaló azonban, hogy a ténylegesen beadandó hatóanyag mennyiség a beteg állapotától, a kezelendő rendellenességtől, az adagolás módjától és gyakoriságától, továbbá hasonló egyéb tényezőktől függően a fenti értékhatároktól el is térhet.

A találmány szerint előállítható gyógyászati készítmények egy vagy több (rendszerint egy) (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak gyógyászati segédanyagokkal elegyítve, vagy emberi fogyasztásra alkalmas burkolatba (például kapszulába, ostyatokba vagy papírtokba) zárva. A készítmények továbbá az (I) általános képletű vegyületeket egyéb tartályokba, így eldobható tartályokba (például ampullákba) zárva is tartalmazhatják. A felhasználható gyógyszerészeti segédanyagok szilárd, félig szilárd vagy folyékony anyagok, sőt egyes esetekben gázok is lehetnek.

A gyógyászati készítmények előállításához felhasználható hordozó- és hígítóanyagok közül példaként a következőket soroljuk fel: laktóz, dextróz, szacharóz, szorbit, mannit, propilén-glikol, folyékony paraffin, lágy fehér paraffin, kaolin, mikronizált szilícium-dioxid, mikrokristályos cellulóz, kalciumszilikát, szilícium-dioxid, polivinil-pirrolidon, ketosztearilalkohol, keményítő, módosított keményítőféleségek, akáciagumi, kalciumfoszfát, kakaóvaj, etoxilezett észterek, teobromin-olaj, arachis-olaj, alginátok, tragakanta, zselatin, brit gyógyszerkönyvi minőségű szirupalapanyagok, metil-cellulóz, polioxietilén-szorbitán-monolaurát, etil-laktát, metil- és propil-hidroxibenzoát, szorbitán-trioleát, szorbitán-szeszkviolet, oleilalkohol, továbbá propellánsok, így triklór-monofluor-metán, diklór-difluor-metán és diklór-tetrafluor-etán. Tabletták előállítása esetén az alapkeverékhez a keverék összetapadásának és beragadásának megakadályozása érdekében lubrikánsokat, például alumínium-, magnézium- vagy kalcium-sztearátot, talkumot vagy ásványolajat is keverhetünk.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

1-(4-Fenil-2-tiazolil-metil)-4-fenil-piperazin

A) lépés: 2-Acetoxi-tioacetamid

150 g (1,52 mól) 2-acetoxi-acetonitril és 20 ml trietanolamin 500 ml vízmentes etanollal készített oldatába erélyes keverés közben, gyors ütemben vízmentes kénhidrogén-gázt vezetünk. Az elegy hőmérséklete körülbelül 55 °C-ra emelkedik. A gázbevezetést körülbelül 3 órán át végezzük; ekkor a reakció a gáz-folyadék kromatográfiás vizsgálatok szerint véget ér. A kénhidrogén főlegét nitrogénárammal kiüzzük, és az elegyet szárazra pároljuk. A maradékként kapott ragacsos, kristályos masszát forrásban levő éterrel extraháljuk. A kismennyiségű oldhatatlan maradékot eltávolítjuk. Az extraktumokat egyesítjük, csontszénnel derítjük, szűrjük, és körülbelül 400 ml végtérfogatra bepároljuk. A koncentrátumot 0 °C-ra hűtjük, majd a kivált, kissé ragacsos terméket elkülönítjük. 170 g 2-acetoxi-tioacetamidot kapunk, amit közvetlenül felhasználunk a következő lépésben.

B) lépés: 2-Hidroximetil-4-fenil-tiazol

39,9 g (0,2 mól) 2-bróm-acetofenon és 30 g (0,225 mól) 2-acetoxi-tioacetamid 150 ml dioxánnal készített oldatát 15 percig gőzfürdön keverjük. A kapott kristálymasszához 40 ml 5 n vizes sósavoldatot adunk, és az elegyet további 30 percig melegítjük. A dioxánt vákuumban lepároljuk, és a maradékot vizes nátriumkarbonát-oldattal semlegesítjük. A kivált szilárd anyagot leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, majd benzolból átkristályosítjuk. 33,5 g (87%) 2-hidroximetil-4-fenil-tiazolt kapunk; op.: 88—89 °C.

C) lépés: 2-Klórmetil-4-fenil-tiazol

9,55 g (0,05 mól) 2-hidroximetil-4-fenil-tiazol és 4,0 g (0,051 mól) vízmentes piridin 60 ml vízmentes benzollal készített oldatába szobahőmérsékleten, keverés közben 6,25 g (0,052 mól) tionilkloridot csepegtetünk, majd a reakcióelegyet keverés közben 1 órán át forraljuk. Az elegyet lehűtjük, 2 × 70 ml vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A vörös, olajos maradékot 100 ml petroléterrel (forráspont-tartomány: 40—60 °C) extraháljuk; a kismennyiségű kátrányos maradékot eltávolítjuk. Az extraktumot csontszénnel derítjük, szűrjük és bepároljuk. Sárgászöld olajat kapunk, amely hűtés hatására kristályosodik. A kapott 9,9 g (94,5%) terméket további tisztítás nélkül közvetlenül felhasználjuk a következő lépésben.

D) lépés: 1-(4-Fenil-2-tiazolil-metil)-4-fenil-piperazin

4,19 g (0,02 mól) nyers 2-klórmetil-4-fenil-tiazol, 3,24 g (0,02 mól) N-fenil-piperazin, finoman porított, vízmentes nátriumkarbonát és 60 ml abszolút etanol elegyet 8 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert lepároljuk, a kapott szilárd maradékot 100 ml vízben szuszpendáljuk, és a szuszpenziót 2 × 100 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-

sulfát fölött szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot csontszén derítés közben benzol és petroléter (forráspont-tartomány: 60—80 °C) elegyből átkristályosítjuk. 5,03 g (75%) 1-(4-fenil-2-tiazolil-metil)-4-fenil-piperazint kapunk; op.: 142—143 °C.

2—19. példa

10 Az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket:

(2) 1-(4-fenil-2-tiazolil-metil)-4-(3-bróm-fenil)-piperazin, op.: 127,5—128,5 °C;

(3) 1-(4-fenil-2-tiazolil-metil)-4-(3,4-diklór-fenil)-piperazin, op.: 144—146 °C;

(4) 1-(4-fenil-2-tiazolil-metil)-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperazin; op.: 112—113 °C;

(5) 1-(4-fenil-2-tiazolil-metil)-4-(4-klór-3-trifluormetil-fenil)-piperazin, op.: 117—119 °C;

(6) 1-(4-fenil-2-tiazolil-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 141—143 °C;

(7) 1-(4-fenil-2-tiazolil-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 148—149 °C;

(8) 1-[4-(4-klór-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 164—165 °C;

(9) 1-[4-(4-klór-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-(3-bróm-fenil)-piperazin, op.: 100—101 °C;

(10) 1-[4-(4-bróm-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 166 °C;

(11) 1-[4-(3-klór-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 129—131 °C;

(12) 1-[4-(2-klór-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 100—101 °C;

(13) 1-[4-(3,4-diklór-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 138—139,5 °C;

(14) 1-[4-(3-trifluormetil-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 110—111 °C;

(15) 1-[4-(4-metoxi-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin-hidroklorid, op.: 201 °C;

(16) 1-[4-(4-metil-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin-hidroklorid, op.: 175—180 °C;

(17) 1-[4-(3-metil-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 113—113,5 °C;

(18) 1-[4-(4-hidroxi-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 228—230 °C;

(19) 1-[4-(4-nitro-fenil)-2-tiazolil-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 195—198 °C.

20. példa

1-(5-Fenil-oxazol-2-il-metil)-4-fenil-piperazin

A) lépés: N-Fenacil-klóracetamid

55

25,9 g (0,151 mól) fenacilamin-hidroklorid 80 ml vízmentes dimetilformamiddal készített oldatához keverés közben, lassú ütemben, szobahőmérsékleten 25 g (0,226 mól) klóracetilkloridot adunk. A reakcióelegy körülbelül 40 °C-ra melegedik. A beadagolás után az elegyet 4 órán át keverjük, majd a dimetilformamid fő-tömégét vákuumban lepároljuk. A maradékhoz 200 ml vizet adunk. A kivált kristályos csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. 24,75 g (77%) N-fenacil-klóracetamidot kapunk; op.: 118—119 °C.

65

B) lépés: 2-Klórmetil-5-fenil-oxazol

22,6 g (0,107 mól) N-fenacil-klóracetamid és 200 g polifoszforsav elegyét 30 percig 150 °C-on keverjük. A forró folyadékot erélyes keverés közben 800 ml vízbe öntjük. A kapott elegyet 3 × 100 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, magnéziumsulfát fölött szárítjuk, majd a kloroformot lepároljuk. Az olajos maradékot 400 ml forrásban levő petroléterrel (forráspont-tartomány: 60—80 °C) extraháljuk. A kapott oldatot csontszénnel derítjük, majd bepároljuk. Halványsárga, olajos, gyorsan kristályosodó maradékként 18,8 g (91%) 2-klór-fenil-5-fenil-oxazolt kapunk; op.: 70—71 °C.

C) lépés: 1-(5-Fenil-oxazol-2-il-metil)-4-fenil-piperazin

3,87 g (0,02 mól) 2-klórmetil-5-fenil-oxazol és 3,25 g (0,02 mól) N-fenil-piperazin 60 ml abszolút etanollal készített oldatát 5 g finoman elporított, vízmentes nátriumkarbonát jelenlétében 6 órán át keverés közben forraljuk. A kapott oldatot szárazra pároljuk, és a maradékhoz 60 ml vizet adunk. Az így kapott szuszpenziót 2 × 70 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, magnéziumsulfát fölött szárítjuk, és szárazra pároljuk. A szilárd maradékot csontszénrel derítés közben petroléterből (forráspont-tartomány: 80—100 °C) átkristályosítjuk. 4,67 g 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-fenil-piperazint kapunk; op.: 96 °C.

21—35. példa

A 20. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket:

- (21) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 113—114 °C;
- (22) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(3-klór-fenil)-piperazin, op.: 73 °C;
- (23) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-klór-fenil)-piperazin, op.: 125—126 °C;
- (24) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperazin, op.: 69—70 °C;
- (25) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(3,4-diklór-fenil)-piperazin, op.: 134—135 °C;
- (26) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 121—122 °C;
- (27) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(3-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 100 °C;
- (28) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(2,4-dimetoxi-fenil)-piperazin, op.: 89—91 °C;
- (29) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin, op.: 93—95 °C;
- (30) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-etoxi-fenil)-piperazin, op.: 98 °C;
- (31) 1-[5-(4-fluor-fenil)-oxazol-2-il-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 114—116 °C;
- (32) 1-[5-(4-fluor-fenil)-oxazol-2-il-metil]-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 112 °C;
- (33) 1-[5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 112—115 °C;
- (34) 1-[5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il-metil]-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 148—150 °C;
- (35) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazin, op.: 170—172 °C.

36. példa

1-(5-Fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-amino-fenil)-piperazin

- 5 7,28 g (0,02 mól) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazin 50 ml jégeccel készített oldatát 100 mg 5%-os palládium/csontszén katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson a hidrogénfelvétel befejeződéséig hidrogénezük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal kezeljük. A terméket szárítjuk. 6,54 g (98%) fehér, kristályos 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-amino-fenil)-piperazint kapunk; op.: 130 °C.

37. példa

20 1-(5-Fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-acetamido-fenil)-piperazin

- 25 3,0 g (0,009 mól), a 36. példa szerint előállított 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-amino-fenil)-piperazin, 5 ml jégeccet és 10 ml ecetsavanhidrid elegyét 1 órán át gőzfürdön melegítjük. Az elegyet 200 ml vízbe öntjük, és alaposan elkeverjük. A kivált csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, végül metanolból átkristályosítjuk. 2,45 g 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-acetamido-fenil)-piperazint kapunk; op.: 196—197 °C.

38. példa

35 1-(5-Fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin

- 40 3,17 g (0,066 mól) 50%-os nátriumhidrid/ásványolaj diszperzió 140 ml vízmentes dimetilformamiddal készített szuszpenziójához keverés közben, lassú ütemben 5,02 g (0,066 mól) propán-1-tiolat adunk. Az így képződött nátrium-propán-1-tiolát oldatához 7,7 g (0,022 mól) 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperazint adunk. A kapott oldatot 10 órán át olajfürdön, nitrogén-atmoszférában visszafolyatás közben forraljuk, majd 600 ml vízbe öntjük. Az elegyet 3 × 200 ml etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel többször mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A fehér, szilárd maradékot dioxán és petroléter (forráspont-tartomány: 60—80 °C) elegyéből átkristályosítjuk. 5,5 g 1-(5-fenil-oxazol-2-il-metil)-4-(4-hidroxi-fenil)-piperazint kapunk; op.: 189—190 °C.

55 39. példa

1-[2-(5-Fenil-oxazol-2-il)-etil]-4-fenil-piperazin

A) lépés: N-Fenacil-3-bróm-propionamid

- 60 17,15 g (0,1 mól) fenacilamin-hidroklorid 50 ml vízmentes dimetilformamiddal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten, keverés közben, lassú ütemben 25 g (0,146 mól) 3-bróm-propionilkloridot adunk. Az elegy körülbelül 40 °C-ra melegedik. Az elegyet 2 órán

át keverjük, majd a dimetilformamidot vákuumban lepároljuk, és a maradékot 200 ml vízzel hígítjuk. A kapott kristályos, szilárd anyagot leszűrjük, vízzel mossuk, majd szárítjuk. 9,49 g (35%) N-fenacil-3-bróm-propionamidot kapunk; op.: 114 °C.

B) lépés: N-Fenacil-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propionamid

10,2 g (0,038 mól) N-fenacil-3-bróm-propionamid és 12,0 g (0,074 mól) N-fenil-piperazin 100 ml vízmentes dimetilformamiddal készített oldatát 15,0 g vízmentes, finoman elporított nátriumkarbonát jelenlétében 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet 80 °C-ra melegítjük, és a reakció teljessé tétele érdekében 12 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A dimetilformamidot lepároljuk, és a maradékot 100 ml vízzel hígítjuk. Az elegyet 3 × 100 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 2 × 100 ml 2 n vizes sósavoldattal extraháljuk, majd a savas vizes fázist vizes nátriumhidroxid-oldattal pH=9 értékre lúgosítjuk. A lúgos vizes fázist 3 × 75 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A viszkózus, gumyszerű maradékot éterrel eldörzsöljük, és a kapott szilárd anyagot izopropanolból átkristályosítjuk. 6,0 g N-fenacil-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propionamidot kapunk; op.: 126 °C.

C) lépés: 1-(2-(5-Fenil-oxazol-2-il)-etil)-4-fenil-piperazin

4,03 g (0,011 mól) N-fenacil-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propionamid és 36 g polifoszforsav elegyét 140 °C-on keverjük. 30 perc elteltével az elegyet 100 ml vízben oldjuk, lehűtjük, és 2 × 30 ml kloroformmal mossuk. A vizes fázist 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldattal pH=9 értékre lúgosítjuk, és a kapott emulziót 3 × 100 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, bepároljuk, és a kristályos maradékot petroléterből (forráspont-tartomány: 60–80 °C) átkristályosítjuk. 2,6 g 1-[2-(5-fenil-oxazol-2-il)-etil]-4-fenil-piperazint kapunk; op.: 84–85 °C.

40. példa

1-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin

A) lépés: 2-Hidroximetil-5-(3-trifluorometil-fenil)-furán

21,2 g (0,1 mól) 2-(3-trifluorometil-fenil)-furán [J. Chem. Soc. (C) 2737, 1968; Acta Chem. Scand. 24, 2379 (1970)] 100 ml tetrahydrofuránnal készített, -40 °C-os oldatába keverés közben 0,1 mól n-butillítium hexános oldatát csepegtetjük. Az elegyet 1 órán át -40 °C-on keverjük, majd részletekben 3,3 g (0,11 mól) paraformaldehidet adunk hozzá. Az elegyet 30 percig -40 °C-on keverjük, majd felmelegedni hagyjuk. 10 °C elérésekor exoterm reakció indul be, az elegyet 10 perc alatt fokozatosan 40 °C-ra melegedik, majd fokozatosan 20 °C-ra hűl. Az elegyet további 1 órán át keverjük, majd az átlátszó, barna oldatot jeges vízbe öntjük. A rendszert híg, vizes sósavoldattal pH ~4 értékre savanyítjuk, és etilacetáttal extraháljuk. Az ekstrak-

tumot magnéziumsulfát fölött szárítjuk, bepároljuk, és a barnássárga, viszkózus, olajos maradékot vákuumban desztilláljuk. Színtelen folyadék formájában 16,2 g 2-hidroximetil-5-(3-trifluorometil-fenil)-furánt kapunk; fp.: 125 °C/0,5 Hgmm. A termék állás közben megszilárdul, és 45 °C-on olvadó kristályokat képez.

B) lépés: 2-Brómmetil-5-(3-trifluorometil-fenil)-furán

4,84 g (0,02 mól) 2-hidroximetil-5-(3-trifluorometil-fenil)-furán 30 ml dimetilformamiddal készített, 0–5 °C-os oldatába keverés közben 1,7 ml (0,02 mól) tionilbromidot csepegtetünk. 2 óra elteltével a zöldessárga oldatot jeges vízbe öntjük, és a rendszert dietiléterrel extraháljuk. Az extraktumot telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, 3A molekulaszita fölött szárítjuk, majd bepároljuk. Lassan kristályosodó, halványbarna olajként 4,6 g 2-brómmetil-5-(3-trifluorometil-fenil)-furánt kapunk.

C) lépés: 1-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin

0,015 mól 2-brómmetil-5-(3-trifluorometil-fenil)-furán és 2,75 g (0,017 mól) N-fenil-piperazin 50 ml dioxánnal készített oldatát 1,5 g vízmentes nátriumkarbonát jelenlétében 7 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet jeges vízbe öntjük, és a rendszert kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, végül bepároljuk. Az olajos maradékot éteres sósavoldattal kezeljük. 2,1 g krémszínű, kristályos, szilárd anyagot kapunk. 2 g így kapott hidroklorid-sót 15 ml kloroformban oldunk, az oldathoz keverés közben 15 ml vizet adunk, majd a rendszert cseppenként adagolt, telített, vizes nátriumkarbonát-oldattal meglúgosítjuk. A fázisokat elválasztjuk egymástól, és a kloroformos fázist bepároljuk. 1,7 g szalmaszínű, olajos maradékot kapunk, amely lassan kristályosodik. A maradékot petroléterből (forráspont-tartomány: 60–80 °C) átkristályosítjuk. 1,2 g 1-[5-(3-trifluorometil-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazint kapunk; op.: 94 °C.

45 41–43. példa

A 40. példában leírt módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy a hidroximetil-származékokból közbelső termékként klórmetil-vegyületeket állítunk elő tionilklorid felhasználásával. A következő végtermékeket kapjuk:

(41) 1-[5-(4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 140 °C;

55 (42) 1-[5-(4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-monohidroklorid, op.: 220 °C (a szabad bázis viszkózus olaj);

(43) 1-[5-(4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-klór-fenil)-piperazin-monohidroklorid; op.: 215 °C.

44. példa

65 1-[5-(4-Klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-bróm-fenil)-piperazin-monohidroklorid

6,67 g (0,03 mól) 5-(4-klór-fenil)-2-furánkarbonsav [Australian Journal of Chemistry 26, 1147 (1973)], 4,5 ml tionilklorid és 100 ml benzol elegyét 1,5 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A tionilklorid fölöslegét lepároljuk, és a kapott benzolos savklorid-oldatot keverés és hűtés közben 7,23 g (0,03 mól) N-(3-bróm-fenil)-piperazin, 4,5 ml (kb. 0,03 mól) trietilamin és 100 ml benzol elegyébe csepegtetjük. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 100 ml vízzel összerázzuk. A benzolos fázist elválasztjuk, telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, végül bepároljuk. Olajos maradékot kapunk, amely gyorsan kristályosodik. A terméket etilacetát és petroléter (forráspont-tartomány: 60–80 °C) 1 : 3 térfogatarányú elegyből átkristályosítjuk. 12,3 g 1-[5-(4-klór-fenil)-2-furoil]-4-(3-bróm-fenil)-piperazint kapunk; op.: 130 °C.

4,45 g (0,01 mól), a fentiek szerint előállított tercier amid 30 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát keverés és hűtés közben, 0 °C-on, nitrogén-atmoszférában 20 ml 1 mólos tetrahydrofurános diborán-oldatba csepegtetjük. Az elegy hőmérséklete 8 °C-ra emelkedik. A kapott zavaros oldatot 1 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd a képződött halványsárga, átlátszó oldatot lehűtjük, végül 20 ml 5 n vizes sósavoldat hozzáadása után 15 percig gőzfürdőn melegítjük. A kapott oldatot lehűtjük, 4 n vizes nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és dietiléterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot magnéziumsulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. Az olajos maradékot monohidrokloridjává alakítjuk. 2,8 g 1-[5-(4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-bróm-fenil)-piperazin-monohidrokloridot kapunk; op.: 217 °C.

45—52. példa

A 44. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket:

- (45) 1-[5-(4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-trifluorometil-4-klór-fenil)-piperazin, op.: 104 °C;
 (46) 1-[5-(4-metil-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 87 °C;
 (47) 1-[5-(2-metil-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 67 °C;
 (48) 1-[5-(3,4-diklór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 92 °C;
 (49) 1-[5-(3-trifluorometil-4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin; op.: 102 °C;
 (50) 1-[5-(3-trifluorometil-4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-klór-fenil)-piperazin-monohidroklorid, op.: 216 °C;
 (51) 1-[5-(3-trifluorometil-4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 126 °C;
 (52) 1-(5-fenil-furán-2-il-metil)-4-(3-klór-fenil)-piperazin-monohidroklorid, op.: 208 °C.

Az 53—58. példában a végső redukciós lépést K. M. Biswas és A. H. Jackson módszerével végezzük [Tetrahedron 24, 1145 (1967)].

53. példa

1-(5-Fenil-furán-2-il-metil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin

6,0 g (0,015 mól) 1-(5-fenil-2-furoil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin és 1,28 g (0,034 mól) nátrium-bórhidrid 25 ml dietilénglikol-dimetiléterrel készített oldatába keverés közben, nitrogén-atmoszférában 6 ml (0,045 mól) kétszer desztillált bórtrifluorid-éterát 20 ml dietilénglikol-dimetiléterrel készített oldatát csepegtetjük. A kapott átlátszó oldatot 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot óvatosan 100 ml vízzel hígítjuk, majd 20 ml 5 n vizes sósavoldatot adunk hozzá, és a kapott elegyet 15 percig gőzfürdőn melegítjük. Az elegyet lehűtjük, 4 n vizes nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és dietiléterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot magnéziumsulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékként kapott, nem kristályosodó olajat hidroklorid-sóvá alakítjuk, majd a sóból a 40. példában ismertetett módon felszabadítjuk a bázist. A mozgékony olaj formájában kapott bázis igen erős hűtés hatására kristályosodik, és 56 °C-on olvadó kristályokat képez.

54—61. példa

Az 53. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket:

- (54) 1-(5-fenil-furán-2-il-metil)-4-(3,4-diklór-fenil)-piperazin, op.: 150 °C;
 (55) 1-(5-fenil-furán-2-il-metil)-4-fenil-piperazin, op.: 106 °C;
 (56) 1-(5-fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 114 °C;
 (57) 1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-trifluorometil-4-klór-fenil)-piperazin, op.: 80 °C;
 (58) 1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-monohidroklorid, op.: 200 °C;
 (59) 1-[5-(4-metoxi-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-trifluorometil-4-klór-fenil)-piperazin, op.: 100 °C;
 (60) 1-[5-(4-metoxi-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin, op.: 96 °C;
 (61) 1-[5-(4-metoxi-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin, op.: 74 °C.

62. példa

1-(5-Fenil-tiofén-2-il-metil)-4-fenil-piperazin

5-Fenil-2-tiofén-karbonsavból [Khim. Geterosikl. Soedin. 1020 (1967)] a 44. példában leírt módon 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-fenil-piperazint állítunk elő. Az átkristályosított termék (átkristályosítószer: néhány csepp etilacetátot tartalmazó, 60–80 °C forráspont-tartományú petroléter) 88 °C-on olvad.

63. példa

1-(5-Fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(3-klór-fenil)-piperazin

60

5-Fenil-2-tiofén-karbonsavat a 44. példában leírt módon a megfelelő amiddá alakítunk, majd ezt a vegyületet az 53. példában közöltek szerint redukáljuk. 115 °C-on olvadó 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(3-klór-fenil)-piperazint kapunk.

65

64—69. példa

A 63. példában közöltek szerint állítjuk elő a következő vegyületeket:

- (64) 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 136 °C; 5
 (65) 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(3-trifluormetil-4-klór-fenil)-piperazin, op.: 114 °C; 5
 (66) 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 135 °C; 10
 (67) 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperazin, op.: 94 °C; 10
 (68) 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(4-fluor-fenil)-piperazin, op.: 128 °C; 15
 (69) 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin, op.: 130 °C. 15

70. példa

1-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin

3,2 g (0,02 mól) N-fenil-piperazin 30 ml metanollal készített oldatát metanosos sósavoldattal pH=7 értékre semlegesítjük, és az oldathoz keverés közben, gyors ütemben 4,0 g (0,02 mól) 5-(3,4-dimetil-fenil)-furán-2-karboxaldehidet [a J. Het. Chem. 4, 153 (1967) közleményben ismertetett módszerrel előállított termék] adunk. 30 perc elteltével az elegybe 0,48 g (0,0075 mól) nátrium-cianobórhidrid 10 ml metanollal készített oldatát csepegtetjük, és a kapott elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A metanolt lepároljuk, és a szilárd maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatográfálással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, bepároljuk, és a kapott kristályos, szilárd maradékot petroléterből (forráspont-tartomány: 60—80 °C) átkristályosítjuk. 110 °C-on olvadó 1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazint kapunk.

71—75. példa

A 70. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket:

- (71) 1-[5-(3-trifluormetil-4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(4-fluor-fenil)-piperazin, op.: 94 °C; 45
 (72) 1-[5-(4-klór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(4-nitro-fenil)-piperazin, op.: 149 °C; 45
 (73) 1-[5-(4-metoxi-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 138 °C; 45
 (74) 1-[5-(3,4-diklór-fenil)-furán-2-il-metil]-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperazin-monohidroklorid, op.: 210 °C; 55
 (75) 1-(5-fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(3,4-diklór-fenil)-piperazin, op.: 140 °C. 55

76. példa

1-(5-Metil-furán-2-il-metil)-4-(3-klór-fenil)-piperazin

5-Metil-2-furánkarbonsavból [a J. Chem. Soc. Perkin I, 1766 (1973) közleményben ismertetett módon kapott

termék] a 44. példában közöltek szerint 1-(5-metil-furán-2-il-metil)-4-(3-klór-fenil)-piperazint állítunk elő; fp.: 145 °C/0,01 Hgmm.

77. példa

1-(5-Metil-furán-2-il-metil)-4-fenil-piperazin

5-Metil-2-furánkarbonsavat a 44. példában közöltek szerint amiddá alakítunk, majd ezt a vegyületet az 53. példában leírtak szerint redukáljuk. 1-(5-Metil-furán-2-il-metil)-4-fenil-piperazint kapunk; fp.: 115 °C/0,01 Hgmm.

78—83/b példa

A 77. példában közöltek szerint állítjuk elő a következő vegyületeket:

- (78) 1-(5-metil-furán-2-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 52 °C; 20
 (79) 1-(5-metil-furán-2-il-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 86 °C; 25
 (80) 1-(5-metil-furán-2-il-metil)-4-(4-klór-fenil)-piperazin, op.: 78 °C; 25
 (81) 1-(5-metil-furán-2-il-metil)-4-(3-trifluormetil-4-klór-fenil)-piperazin; halványsárga, desztilláció közben részlegesen bomló olaj; 30
 (82) 1-(5-metil-furán-2-il-metil)-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperazin, fp.: 105 °C/0,02 Hgmm; 30
 (83/a) 1-(5-metil-furán-2-il-metil)-4-(4-fluor-fenil)-piperazin, op.: 50 °C; 35
 (83/b) 1-(5-metil-furán-2-il-metil)-4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin, op.: 47 °C. 35

84. példa

1-[5-(terc-Butil)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazin

5-(terc-Butil)-2-furánkarbonsavat [Bull. Soc. Chim. France 1166 (1962)] a 77. példában leírt módon kezelünk. 48 °C-on olvadó 1-[5-(terc-butyl)-furán-2-il-metil]-4-fenil-piperazint kapunk.

85—91. példa

A 84. példában közöltek szerint állítjuk elő a következő vegyületeket:

- (85) 1-[5-(terc-butyl)-furán-2-il-metil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 62 °C; 50
 (86) 1-[5-(terc-butyl)-furán-2-il-metil]-4-(3-klór-fenil)-piperazin, fp.: 140 °C/0,01 Hgmm; 55
 (87) 1-[5-(terc-butyl)-furán-2-il-metil]-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 70 °C; 55
 (88) 1-[5-(terc-butyl)-furán-2-il-metil]-4-(3-trifluormetil-4-klór-fenil)-piperazin, fp.: 130 °C/0,01 Hgmm; 60
 (89) 1-[5-(terc-butyl)-furán-2-il-metil]-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperazin, halványsárga olaj; 60
 (90) 1-[5-(terc-butyl)-furán-2-il-metil]-4-(4-fluor-fenil)-piperazin, halványsárga olaj; 60
 (91) 1-[5-(terc-butyl)-furán-2-il-metil]-4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin, op.: 70 °C. 65

92. példa

1-[3-(5-Fenil-furán-2-il)-propil]-4-fenil-piperazin

5-Fenil-2-furán-propionsavat [J. Heterocycl. Chem. 6, 713 (1969)] a 77. példában leírt módon kezelünk. 95 °C-on olvadó 1-[3-(5-fenil-furán-2-il)-prop-1-il]-4-fenil-piperazint kapunk.

93—97. példa

A 92. példában közöltek szerint állítjuk elő a következő vegyületeket:

- (93) 1-[3-(5-fenil-furán-2-il)-propil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 92 °C;
 (94) 1-[3-(5-fenil-furán-2-il)-propil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin, op.: 56 °C;
 (95) 1-{3-[5-(4-klór-fenil)-furán-2-il]-propil}-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 130 °C;
 (96) 1-{3-[5-(3,4-diklór-fenil)-furán-2-il]-propil}-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 100 °C;
 (97) 1-[3-(5-fenil-tiofén-2-il)-propil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 92 °C.

98—99. példa

1-[2-(5-Fenil-tiofén-2-il)-etil]-4-fenil-piperazin

A) lépés: 5-Fenil-2-(2-hidroxi-etil)-tiofén

A 40. példában leírt módon járunk el, azonban 16,0 g (0,1 mól) 2-fenil-tiofénből indulunk ki, és reagensként paraformaldehid helyett 10 ml (0,2 mól) etilénoxidot használunk fel. Halványsárga, kristályos 5-fenil-2-(2-hidroxi-etil)-tiofént kapunk; op.: 74 °C.

B) lépés: 1-[2-(5-Fenil-tiofén-2-il)-etil]-4-fenil-piperazin

6,13 g (0,03 mól) 5-fenil-2-(2-hidroxi-etil)-tiofént a 40. példa B. lépésében közöltek szerint tionilkloriddal reagáltatunk. 6,2 g szalmaszínű, olajos klóretil-vegyületet kapunk; a termék állás közben megszilárdul és 40 °C-on olvadó kristályokat képez. Az így kapott klóretil-vegyületet 50 ml dioxánban, 3,0 g vízmentes nátriumkarbonát jelenlétében, 24 órán át végzett forralás közben 4,8 g (0,03 mól) N-fenil-piperazinnal reagáltatjuk. A nátriumkarbonátot kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott halványsárga olajat forró petroléterben (forráspont-tartomány: 40—60 °C) felvesszük és szilikagél-oszlopon bocsátjuk át. Eluálószerként 4 : 1 térfogatarányú benzol-etilacetát-elegyet használunk. Az előfrakcióként kapott, gyors mozgású sávból 3,5 g reagálatlan klóretil-vegyületet különítünk el. A kisebb mozgékonyaságú sávból különítjük el a kívánt terméket. A kapott 1-[2-(5-fenil-tiofén-2-il)-etil]-4-fenil-piperazin etilacetátos átkristályosítás után 124 °C-on olvad.

Hasonlóan állítjuk elő a következő vegyületet:
 (99) 1-[2-(5-fenil-tiofén-2-il)-etil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 158 °C.

100. példa

1-(5-Fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-metánszulfonamido-fenil)-piperazin

A) lépés: 1-(5-Fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazin

5-Fenil-2-furánkarbonsavat a 44. példában közöltek szerint amiddá alakítunk, majd ezt a vegyületet az 53. példában leírt módon redukáljuk. 170 °C-on olvadó 1-(5-fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazint kapunk.

B) lépés: 1-(5-Fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-amino-fenil)-piperazin

1-(5-Fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazint a 36. példában közöltek szerint hidrogénezünk. 102 °C-on olvadó 1-(5-fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-amino-fenil)-piperazint kapunk.

C) lépés: 1-(5-Fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-metánszulfonamido-fenil)-piperazin

2,9 g (0,009 mól) 1-(5-fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-amino-fenil)-piperazin, 50 ml vízmentes éter, 0,68 ml metánszulfonilklorid és 1,2 ml trietilamin elegyét éjszakan át szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyet bepároljuk. A szilárd maradékot víz és kloroform között megoszlatjuk. A kloroformos fázist telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, majd bepároljuk. A kristályos terméket etilacetátból átkristályosítjuk. 178 °C-on olvadó 1-(5-fenil-furán-2-il-metil)-4-(4-metánszulfonamido-fenil)-piperazint kapunk.

101. példa

1-(5-Fenil-tiofén-2-il-metil)-4-(4-metánszulfonamido-fenil)-piperazin

A 188 °C-on olvadó terméket a 100. példában leírt eljárással állítjuk elő.

102. példa

1-[2-(5-Fenil-furán-2-il)-prop-1-il]-4-fenil-piperazin-monohidroklorid

A) lépés: 5-Fenil-2-(2-hidroxi-propil)-furán

A 40. példában leírt módon járunk el, azonban 14,4 g (0,1 mól) 2-fenil-furánból és 9 ml (0,13 mól) propilén-oxidból indulunk ki. Szalmaszínű olajként 16,0 g 5-fenil-2-(2-hidroxi-propil)-furánt kapunk; fp.: 145 °C/0,05 Hgmm (bomlás).

B) lépés: 1-[2-(5-Fenil-furán-2-il)-prop-1-il]-4-fenil-piperazin-monohidroklorid

8,0 g (0,04 mól) 5-fenil-2-(2-hidroxi-propil)-furánt a J. Org. Chem. 41, 3329 (1976) közleményben ismertetett módon a megfelelő ketonná oxidálunk. A kapott 4,0 g

barna, olajos ketont a 70. példában leírt módon N-fenil-piperazinnal és nátrium-cianobórhidriddel reagáltatjuk; a reakciót 3 napon át végezzük. A reakcióelegyet oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk, és a nem kristályosodó olaj formájában kapott bázist etilacetátos közegben sósavval reagáltatjuk. 1,3 g 1-[2-(5-fenil-furán-2-il)-prop-1-il]-4-fenil-piperazin-monohidrokloridot kapunk; op.: 206 °C.

103—104. példa

A 102. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket:

(103) 1-[2-(5-fenil-tiofén-2-il)-prop-1-il]-4-fenil-piperazin, op.: 98 °C;

(104) 1-[2-(5-fenil-tiofén-2-il)-but-1-il]-4-fenil-piperazin-monohidroklorid, op.: 200 °C.

105. példa

1-(2-Metil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-bróm-fenil)-piperazin

7,4 g (0,05 mól) 4-klórmetil-2-metil-tiazol, 12,05 g (0,05 mól) 1-(3-bróm-fenil)-piperazin és 150 ml abszolút etanol elegyét 10 g vízmentes nátriumkarbonát jelenlétében 8 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékhoz 100 ml vizet adunk. A kapott emulziót diklórmétánnal extraháljuk. Az extraktumot magnéziumsulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk, és az olajos maradékot forró benzolban oldjuk. Az oldatot csontszénnel derítjük, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Teljes mértékben kristályosítható olajként 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-bróm-fenil)-piperazint kapunk; op.: 82 °C (éteres átkristályosítás után).

106—117. példa

A 105. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket:

(106) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperazin-dihidroklorid, op.: 176—178 °C;

(107) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-klór-fenil)-piperazin, op.: 71—72 °C;

(108) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 71,5—72,5 °C;

(109) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(4-bróm-fenil)-piperazin, op.: 114—115 °C;

(110) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(2-bróm-fenil)-piperazin, op.: 85—86,5 °C;

(111) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(3,4-diklór-fenil)-piperazin-dihidroklorid, op.: 175—176 °C;

(112) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-nitro-fenil)-piperazin-hidroklorid, op.: 218—222 °C;

(113) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(4-metil-fenil)-piperazin-hidroklorid, op.: 190—192 °C;

(114) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-metil-fenil)-piperazin-hidroklorid, op.: 158—160 °C;

(115) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(4-klór-fenil)-piperazin, op.: 98 °C;

(116) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(4-klór-3-trifluor-

metil-fenil)-piperazin-hidroklorid, op.: 185—187 °C;

(117) 1-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-hidroklorid, op.: 134—135 °C.

118. példa

2-(n-Propil)-4-klórmetil-tiazol

10

30,96 g (0,3 mól) tiabutánamid 200 ml abszolút etanolal készített oldatához lassú ütemben 38,1 g (0,3 mól) 1,3-diklór-aceton 100 ml etanollal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot főlösléggben vett telített, vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal kezeljük és éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, majd bepároljuk. A barna, olajos maradékot vákuumban desztilláljuk, és a kapott halványsárga, olajos terméket (fp.: 50 °C/0,06 Hgmm) éteres sósavoldattal hidrokloridjává alakítjuk. A kapott hidroklorid-só 60 °C-on olvad bomlás közben.

20

Hasonlóan állítjuk elő a következő vegyületeket:

(b) 2-benzil-4-klórmetil-tiazol, fp.: 116—118 °C/0,09 Hgmm;

(c) 2-izopropil-4-klórmetil-tiazol-hidroklorid, op.: 58 °C (bomlás).

30

119. példa

1-[2-(n-Propil)-tiazol-4-il-metil]-4-fenil-piperazin

35

3,18 g (0,015 mól) 2-(n-propil)-4-klórmetil-tiazol-hidroklorid, 2,43 g (0,015 mól) 1-fenil-piperazin, 10 g vízmentes nátriumkarbonát és 60 ml abszolút etanol elegyét 6 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. A kapott szuszpenziót szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A sárga, olajos maradékot forrásban levő benzolban oldjuk, és az oldatot csontszénnel derítjük. Az elegyet szűrjük, és a benzolt lepároljuk. A kapott, gyorsan kristályosodó, 4,27 g súlyú olajos maradékot petroléterből (forráspont-tartomány: 60—80 °C) 0 °C-on átkristályosítjuk. 38—39 °C-on olvadó, fehér, kristályos 1-[2-(n-propil)-tiazol-4-il-metil]-4-fenil-piperazint kapunk.

40

45

120—136. példa

50

A 119. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket:

(120) 1-[2-(n-propil)-tiazol-4-il-metil]-4-(4-klór-fenil)-piperazin, op.: 51—54 °C;

55

(121) 1-[2-(n-propil)-tiazol-4-il-metil]-4-(4-metil-fenil)-piperazin, op.: 41—44 °C;

(122) 1-[2-(n-propil)-tiazol-4-il-metil]-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 46—47 °C;

60

(123) 1-[2-(n-propil)-tiazol-4-il-metil]-4-(3-trifluormetil-fenil)-piperazin-hidroklorid, op.: 162—166 °C;

(124) 1-[2-(n-propil)-tiazol-4-il-metil]-4-(3,4-diklór-fenil)-piperazin-dihidroklorid, op.: 158—160 °C;

65

(125) 1-[2-(n-propil)-tiazol-4-il-metil]-4-(4-klór-3-trifluormetil-fenil)-piperazin-dihidroklorid, op.: 174—178 °C;

(126) 1-(2-benzil-tiazol-4-il-metil)-4-fenil-piperazin, op.: 60—62 °C;	140. példa			
(127) 1-(2-benzil-tiazol-4-il-metil)-4-(4-klór-fenil)-piperazin, op.: 74 °C;	Tablettázott készítmények			
(128) 1-(2-benzil-tiazol-4-il-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 65 °C;	5	Komponens	mg/tabletta	
(129) 1-(2-benzil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-bróm-fenil)-piperazin, op.: 69 °C;		Hatóanyag	250	
(130) 1-(2-benzil-tiazol-4-il-metil)-4-(4-klór-3-trifluor-metil-fenil)-piperazin, szintelen olaj;	10	Mikrokristályos cellulóz	400	
(131) 1-[2-(4-klór-benzil)-tiazol-4-il-metil]-4-fenil-piperazin-dihidroklorid, op.: 150 °C (bomlás);		Finomszemcsés szilíciumoxid	10	
(132) 1-(2-izopropil-tiazol-4-il-metil)-4-(4-klór-fenil)-piperazin, op.: 54 °C;	141. példa	Sztearinsav	5	
(133) 1-(2-izopropil-tiazol-4-il-metil)-4-fenil-piperazin, op.: 42 °C;	15	A komponenseket összekeverjük, és a keveréket tablettákká préseljük.		
(134) 1-(2-izopropil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-metoxi-fenil)-piperazin, op.: 65 °C;				
(135) 1-(2-izopropil-tiazol-4-il-metil)-4-(3-bróm-fenil)-piperazin, szintelen olaj;	20	Komponens	súly%	
(136) 1-(2-izopropil-tiazol-4-il-metil)-4-(4-klór-3-trifluormetil-fenil)-piperazin, szintelen olaj.		Hatóanyag	0,25	
A következő példákban gyógyászati készítmények előállítását ismertetjük. A példákban hatóanyagként 1-(2-benzil-tiazol-4-il-metil)-4-fenil-piperazint tartalmazó készítmények előállítását írjuk le, megjegyezzük azonban, hogy ugyanilyen eljárással alakíthatók át az egyéb (I) általános képletű szilárd vegyületek gyógyászati készítményekké.	25	Etanol	29,75	
		Klór-difluor-metán (Propellens 22)	70	
		A hatóanyagot az etanolban oldjuk, és az oldatot a –30 °C-ra lehűtött propellenshez adjuk. A kapott elegyet töltőkészülék segítségével rozsdamentes acéltartályokba töltjük, majd a betöltött keveréket mért mennyiségű propellenssel tovább hígítjuk. Ezután a tartályokba adagoló szelepeket illesztünk.		
	30	142. példa		
137. példa		Kúpok		
Kemény zselatin-kapszulás készítmények		Komponens	mg/kúp	
Komponens	mg/kapszula	35	Hatóanyag	
Hatóanyag	250		200	
Száritott keményítő	200		Polietilén-glikol 1000	
Magnéziumsztearát	10		750	
A komponenseket összekeverjük, majd adagonként kemény zselatin kapszulákba töltjük.	40		Polietilén-glikol 4000	
			250	
			A hatóanyagot a glikolok ömledékében oldjuk, az ömledéket kúpformákba töltjük, majd megszilárdulni hagyjuk.	
138. példa		143. példa		
Kemény zselatin-kapszulás készítmények	45	Kenőcs		
A 137. példában leírt módon járunk el, azonban keményítő helyett mikrokristályos cellulózt használunk fel.	50	Lágy fehér paraffint megolvasztunk, az ömledékben 1 súly% hatóanyagot oldunk, majd a rendszert lehűlni hagyjuk.		
139. példa		144. példa		
Tablettázott készítmények		Helyileg alkalmazható krém		
Komponens	mg/tabletta	55	Komponens	
Hatóanyag	500		súly, g	
Keményítő	100		Hatóanyag	
Magnéziumsztearát	7		0,5	
Amberlite XE88	5		Cetomacrogol 1000	
A keményítőt és a hatóanyagot megfelelő mennyiségű víz hozzáadásával összegyúrjuk, és a kapott masszát nedvesen granuláljuk. A granulátumot szárítjuk, szitáljuk, majd hozzáadjuk a magnéziumsztearátot és az ioncserélő gyantát. A kapott keveréket tablettákká préseljük.	60		2,8	
			Ketosztearilalkohol	
			11,2	
			Folyékony paraffin	
			8,0	
			Víz	
			q. s. ad 100,0	
			A hatóanyagot a folyékony paraffinban szuszpendáljuk. A szuszpenziót a ketosztearilalkohollal elegyítjük, és az elegyet keverés közben 70 °C-ra melegítjük. A Cetomacrogol 1000-t 60 g vízben oldjuk, és az oldatot 70 °C-ra melegítjük. A két oldatot keverés közben egyesítjük.	
	65			

majd keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. A krém végsúlyát vízzel a kívánt értékre állítjuk be, majd 0,039 cm nyílástávolságú koloid malmon keresztül rozsdamentes acél-tubusokba töltjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű fenil-piperazin-származékok és savaddíciós sóik előállítására — ahol R^1 benzil-csoportot, klórbenzil-csoportot, 1—6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, 1—4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxil- vagy nitrocsoporthal helyettesített fenilcsoportot jelent,

R^2 adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxil-, nitro-, amino-, 2—4 szénatomos alkanoilamino- vagy 1—4 szénatomos alkil-szulfonil-amido-csoporttal helyettesített fenil-csoportot jelent,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkil-csoport,

Q jelentése furanilén-, tiofenilén-, oxazolilén- vagy tiazolilén-csoport,

m értéke 1 és 3 közötti egész szám és

n értéke 0 vagy 1, azzal a feltétellel, hogy ha m jelentése 2, n jelentése 0 és Q a szomszédos etilén-csoporthoz 5-helyzetben kapcsolódó tiazolilén-csoport, R^1 jelentése metilcsoporttól eltérő —

azzal jellemezve, hogy

a) valamely (VI) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^3 , Q, m és n a tárgyi körben megadott jelentésű és L halogénatomot, metilszulfonil- vagy helyettesített benzolszulfonil-csoportot jelent —

egy (VII) általános képletű vegyülettel — ahol R^2 a tárgyi körben megadott jelentésű — kondenzálunk; vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (I/1) általános képletű vegyületek előállítására — ahol m a tárgyi körben megadott jelentésű és

$R^{1'}$ és $R^{2'}$ jelentése a nitrocsoporthal helyettesített fenil-csoport kivételével megegyezik R^1 és R^2 tárgyi körben megadott jelentésével —

valamely (VIII) általános képletű vegyületet — ahol $R^{1'}$, Q, $R^{2'}$ és m jelentése a fenti — egy kémiai redukálószerrel, előnyösen diboránnal vagy lítium-alumínium-hidriddel redukálunk; vagy

c) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (I/2) általános képletű vegyületek előállítására — ahol m és R^3 a tárgyi körben, $R^{1'}$ és $R^{2'}$ a b) eljárás-változatban megadott jelentésű — valamely (IX) általános képletű vegyületet — ahol $R^{1'}$, Q, $R^{2'}$ és m jelentése a fenti és $X^{(-)}$ egy sóképző anion — katalitikus hidrogénezéssel vagy egy kémiai redukálószerrel, előnyösen nátrium-cianobórhidriddel redukálunk; vagy

d) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (XV) általános képletű vegyületek előállítására — ahol R^1 , R^2 , R^3 , m és n a tárgyi körben megadott jelentésű — valamely (XI) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 , m és n jelentése a tárgyi körben megadott — valamely dehidratálószerrel, előnyösen polifoszfor-savval, foszfor-oxikloriddal vagy tömény kénsavval ciklizálunk;

és kívánt esetben egy, az a) eljárás-változat szerint előállított (I) vagy a d) eljárás-változatban kapott (XV) általános képletű vegyületet — ahol R^2 nitrocsoporthal helyettesített fenilcsoportot jelent, R^3 , Q, m és n a tárgyi körben megadott jelentésű, R^1 ugyancsak az ott megadott jelentésű, a nitrocsoporthal helyettesített fenilcsoport kivételével — redukálunk és/vagy

5 kivánt esetben egy az a), b), c) vagy d) eljárás-változat szerint, és adott esetben egy utólagos redukcióval előállított (I), (I/1), (I/2) vagy (XV) általános képletű vegyületet — ahol R^2 vagy $R^{2'}$ aminocsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent, R^1 , R^3 , Q, m és n a tárgyi körben megadott jelentésű — acilezünk, és/vagy

15 kivánt esetben egy az a), b), c) vagy d) eljárás-változat szerint, és adott esetben a fenti utólagos műveletekkel előállított (I), (I/1), (I/2) vagy (XV) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és/vagy R^2 vagy $R^{1'}$ és/vagy $R^{2'}$ alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent, R^3 , Q, m és n a tárgyi körben megadott jelentésű — dez-éterezünk, és/vagy

20 kivánt esetben egy az a), b), c) vagy d) eljárás-változat szerint, és adott esetben a fenti utólagos műveletekkel előállított (I), (I/1), (I/2) vagy (XV) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 , R^2 , R^3 , Q, n, m, $R^{1'}$, $R^{2'}$ a fenti jelentésű — savaddíciós sójává alakítunk. (Elsőbbsége: 1977. ápr. 22.)

2. Az 1. igénypont a) változata szerinti eljárás fogantatosítási módja olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^3 , Q, m és n az 1. igénypontban megadott jelentésű, míg R^1 jelentése adott esetben egy vagy két halogénatommal, 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, 1—4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, R^2 adott esetben egy vagy két halogénatommal, 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, 1—4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 2—4 szénatomos alkanoilamino- vagy 1—4 szénatomos alkil-szulfonil-amido-csoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (VI) és (VII) általános képletű vegyületeket használunk, ahol R^1 és R^2 a tárgyi körben, R^3 , Q, m, n és L pedig az 1. igénypontban megadott jelentésű. (Elsőbbsége: 1976. ápr. 23.)

3. Az 1. igénypont a) változata szerinti eljárás fogantatosítási módja az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (V) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 benzilcsoportot, R^2 fenil- vagy p-halogén-fenil-csoportot jelent, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (VI) és (VII) általános képletű vegyületeket használunk, ahol R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, Q 2,4-tiazolilén-csoportot jelent, m jelentése 1 és n jelentése 0, míg L az 1. igénypontban megadott jelentésű. (Elsőbbsége: 1977. ápr. 22.)

4. Az 1. igénypont a) változata szerinti eljárás fogantatosítási módja az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (Va) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a^1 1—4 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben 1—4 szénatomos alkil- vagy 1—4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoportot jelent, R_a^2 jelentése fenil- vagy p-halogénfenilcsoport, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (VI) és (VII) általános képletű vegyületeket használunk, ahol R^1 és R^2 jelentése megegyezik R_a^1 és R_a^2 tárgyi körben megadott jelentésével, Q 2,4-tiazolilén-csoportot jelent, m jelentése 1, n jelentése 0 és L az 1. igénypontban megadott jelentésű. (Elsőbbsége: 1977. ápr. 22.)

5. Az 1. igénypont *a)* változata szerinti eljárás fogantatási módja az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 jelentése adott esetben egy vagy két halogénatommal, 1—4 szénatomos alkil- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített fenilcsoportot jelent, R^2 jelentése adott esetben 1—4 szénatomos alkil-, amino-, 1—4 szénatomos alkil-szulfonil-amido- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített fenilcsoport, m értéke 1 vagy 2, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (VI) és (VII) általános képletű vegyületeket használunk, ahol R^1 , R^2 és m jelentése a tárgyi körben megadott, n jelentése 0 és Q 2,5-furanilén-csoportot jelent, míg L az 1. igénypontban megadott jelentésű. (Elsőbbsége: 1976. ápr. 23.)

6. Az 1. igénypont *a)* változata szerinti eljárás fogantatási módja az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (IV) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 adott esetben 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoportot jelent, R^2 jelentése adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, amino- vagy 2—4 szénatomos alkanoil-amino-csoporttal helyettesített fenilcsoport és m értéke 1 vagy 2, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (VI) és (VII) általános képletű vegyületet használunk, ahol R^1 , R^2 és m jelentése a tárgyi körben megadott, n jelentése 0 és Q 2,5-oxazolilén-csoportot jelent. (Elsőbbsége: 1976. ápr. 23.)

7. Az 1. igénypont *a)* változata szerinti eljárás fogantatási módja az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (IIIa) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a^1 fenilcsoportot jelent, R_a^2 jelentése fenilcsoport vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal vagy két halogénatommal és/vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, és m értéke 1 vagy 2, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (VI) és (VII) általános képletű vegyületeket használunk, ahol R^1 , R^2 és m jelentése megegyezik R_a^1 , R_a^2 , illetve m' tárgyi körben megadott jelentésével, n jelentése 0 és Q 2,5-furanilén-csoportot jelent. (Elsőbbsége: 1976. ápr. 23.)

8. Az 1. igénypont *a)* változata szerinti eljárás fogantatási módja 1-(2-benzil-tiazol-4-il-metil)-4-fenil-piperazin előállítására, azzal jellemezve, hogy 2-benzil-4-klórmetil-tiazolt 1-fenil-piperazinnal reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1977. ápr. 22.)

9. Az 1. igénypont *a)*, *b)*, *c)* vagy *d)* változata szerinti eljárás továbbfejlesztése gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (I) általános képletű fenil-piperazin-származékot, ahol R^1 , R^2 , R^3 , Q , m és n jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy e vegyület gyógyászati alkalmazható savaddíciós sóját gyógyszerészetiileg alkalmazható hígító-, hordozó- és/vagy segédanyagok felhasználásával gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1977. ápr. 22.)

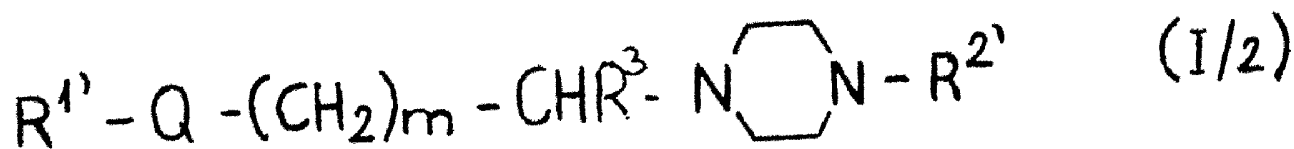
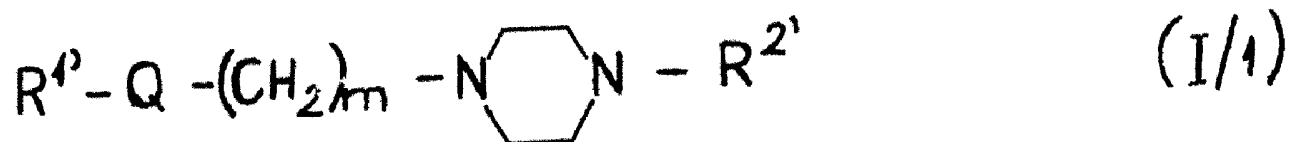
10. Az 1. igénypont *a)*, *b)*, *c)* vagy *d)* változata szerinti eljárás fogantatási módja olyan (I), (I/1), (I/2) vagy (XV) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, ahol a képletekben

R^1 jelentése adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal, hidroxil- vagy nitrocsoporttal helyettesített fenilcsoport, R^1 jelentése a nitrocsoporttal helyettesített fenilcsoport kivételével megegyezik R^1 fenti jelentésével,

R^2 , $R^{2'}$, R^3 , Q , m és n az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (VI), (VII), (VIII), (IX) vagy (XI) általános képletű vegyületeket használunk, ahol a képletekben R^1 és $R^{1'}$ a tárgyi körben, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , Q , m , n és L az 1. igénypontban megadott jelentésű. (Elsőbbsége: 1976. ápr. 23.)

11. A 10. igénypont szerinti eljárás továbbfejlesztése gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (I), (I/1), (I/2) vagy (XV) általános képletű fenil-piperazin-származékot, ahol R^1 és $R^{1'}$ a 10. igénypontban, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , Q , m és n az 1. igénypontban megadott jelentésű, vagy e vegyület gyógyászati alkalmazható savaddíciós sóját gyógyszerészetiileg alkalmazható hígító-, hordozó- és/vagy segédanyagok felhasználásával gyógyszerkészítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1976. ápr. 23.)

4 lap képlettel



176820

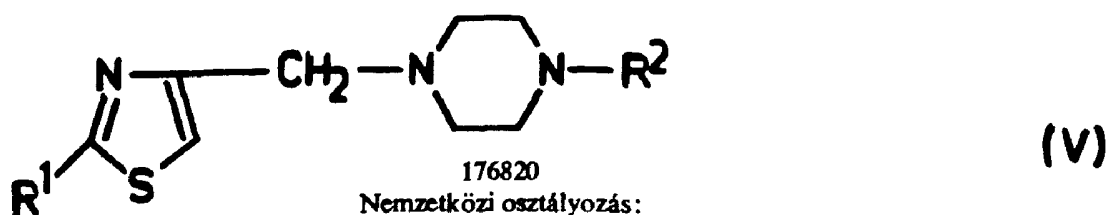
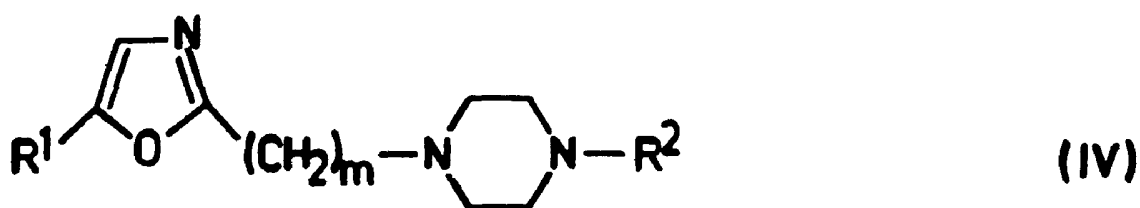
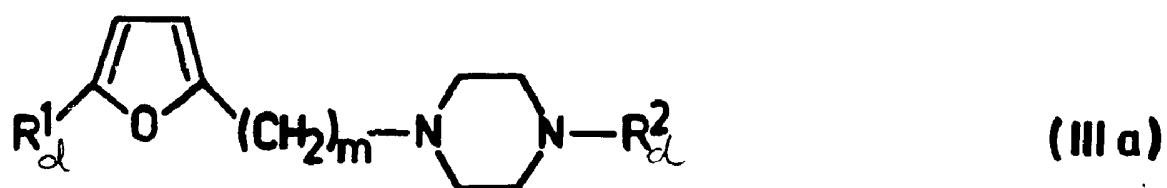
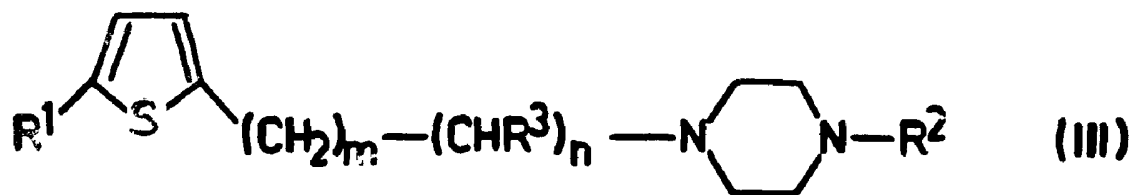
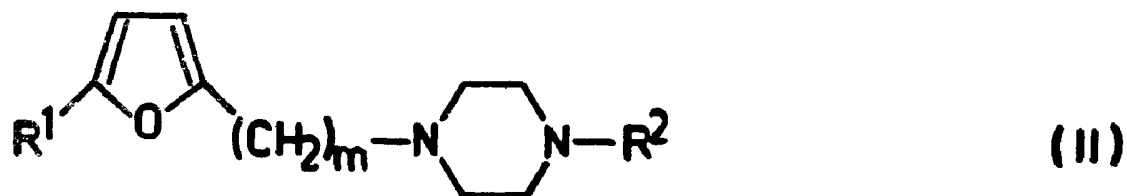
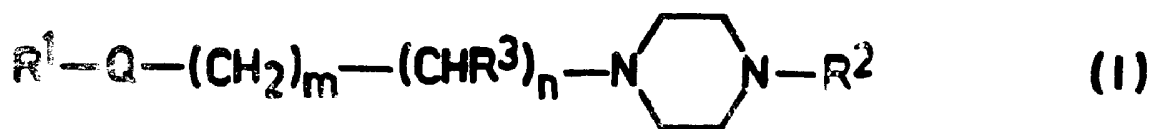
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 405/06

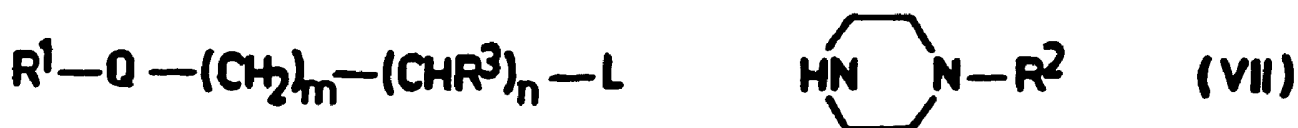
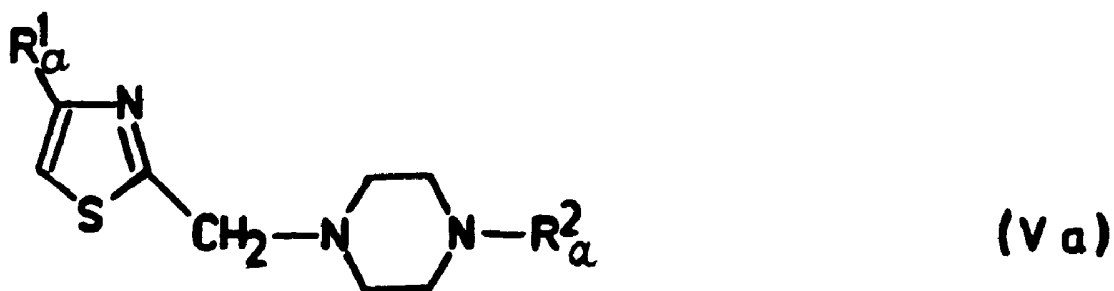
C 07 D 409/06

C 07 D 413/06

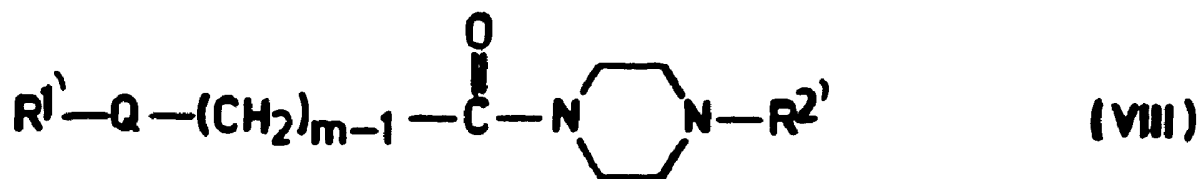
C 07 D 417/06



176820
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 D 405/06
 C 07 D 409/06
 C 07 D 413/06
 C 07 D 417/06



(VI)



176820

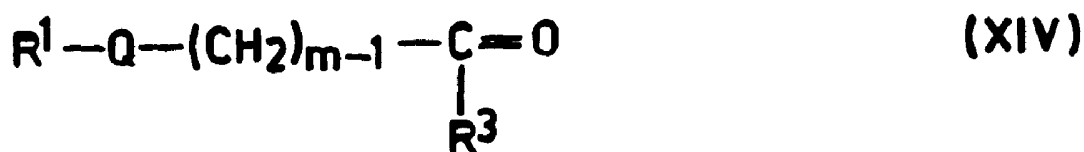
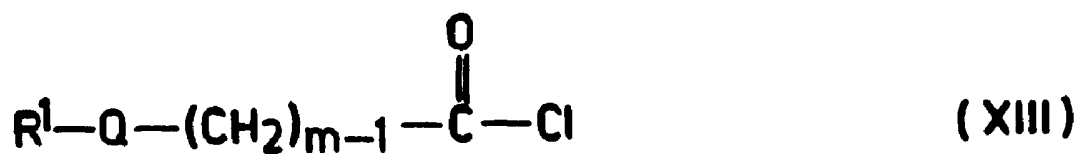
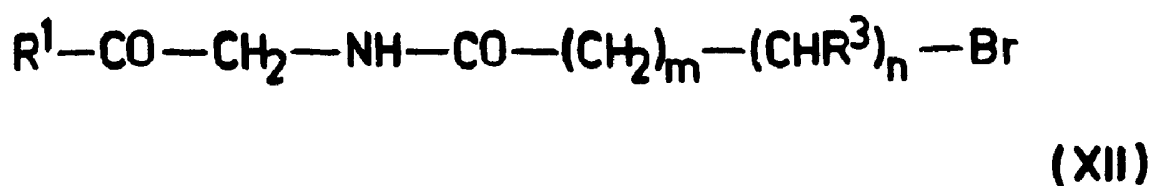
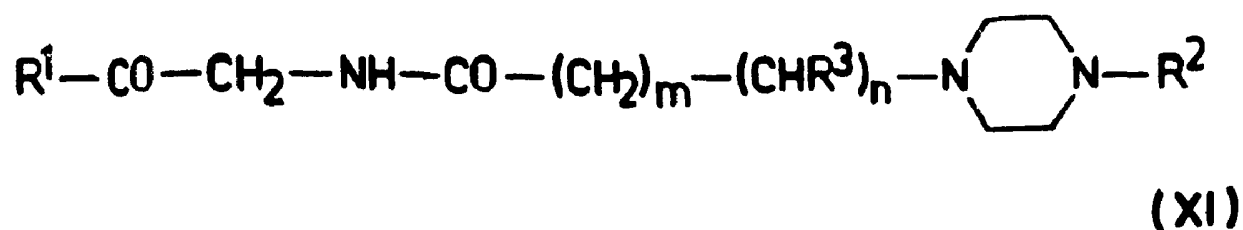
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 405/06

C 07 D 409/06

C 07 D 413/06

C 07 D 417/06



176820

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 405/06

C 07 D 409/06

C 07 D 413/06

C 07 D 417/06

