

PATENTSCHRIFT 151 408

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. ³
(11)	151 408	(44)	21.10.81	3(51) A 61 K 31/495
(21)	AP A 61 K / 219 413	(22)	03.03.80	
(31)	7901633	(32)	01.03.79	(33) NL

(71) siehe (73)

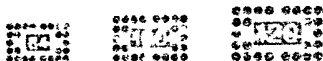
(72) Haeck, Hans H.; Hillen, Feddo C., NL

(73) DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V., C.J. van Houtenlaan,
Weesp, NL

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung neuer pharmazeutisch aktiver
Phenylpiperazinderivate

(57) Die Erfindung betrifft die Herstellung von neuen pharmazeutisch wertvollen, antidepressivwirkenden Phenylpiperazinderivaten der allgemeinen Formel, worin R₁ Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Amino oder Ureido; R₂ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen; R₃ Trifluormethyl oder ein Halogen; T Sauerstoff oder Schwefel und m gleich 1 oder 0 ist sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze nach für analoge Verbindungen bekannten Verfahren.
- Formel -



Verfahren zur Herstellung neuer pharmazeutisch aktiver Phenylpiperazinderivate

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer Phenylpiperazinderivate.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind verschiedene Phenylpiperazinderivate mit einer Vielzahl pharmakologischer Eigenschaften bekannt.

Die US-PS 2 722 529 bezieht sich z. B. auf Verbindungen der Formel 1 des Formelblattes, worin Y eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und Z eine Acylgruppe, eine Sulphonyl- oder eine Carbamoylgruppe ist. Diese Verbindungen sollen eine starke sympathikolytische Wirksamkeit und manchmal eine hypotonische Wirkung haben.

Außerdem offenbart die US-PS 2 833 770 eine Gruppe Verbindungen der allgemeinen Formel 2 des Formelblattes, wobei in der Formel R ein Chloratom oder ein Bromatom, R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und n eine ganze Zahl von 2 bis 5 ist. Eine dieser Verbindungen ist ebenfalls für eine sympathikolytische Wirkung bekannt.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Herstellung neuer aggressionshemmender Wirkstoffe.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Phenylpiperazinderivate mit verbesserter pharmazeutischer Wirksamkeit herzustellen.

Es wurde festgestellt, daß Phenylpiperazinderivate der Formel 3 des Formelblattes, worin R_1 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, eine Aminogruppe oder eine Ureidogruppe, R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, R_3 ein Halogenatom oder eine Trifluormethylgruppe, T ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom und m gleich 0 oder 1 ist, und deren Salze eine starke aggressionshemmende Wirkung besitzen.

Wenn R_2 eine Alkylgruppe darstellt, ist diese vorzugsweise die Methyl- oder Äthylgruppe. Wenn R_3 Halogen ist, ist dies vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom.

Auf der Grundlage ihres Aktivitätsverhaltens, der chemischen Zugänglichkeit und Stabilität werden die folgenden Verbindungen bevorzugt:

- 1- $\overline{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-chlorphenyl)piperazin,
- 1- $\overline{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin,
- 1- $\overline{2}$ -(Aminocarbonylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-chlorphenyl)piperazin,
- 1- $\overline{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin,
- 1- $\overline{2}$ -(N-Acetyl-N-methylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin,

1- $\overline{2}$ -(N-Methoxycarbonylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin,
1- $\overline{2}$ -(N-Thioacetylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin,
1- $\overline{2}$ -(N-Allophanoylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-chlorphenyl)piperazin,
1- $\overline{2}$ -(N-Allophanoylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin,
1- $\overline{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin-1-oxid,
1- $\overline{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl $\overline{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin-1-oxid.

Überraschenderweise wurde festgestellt, daß diese aggressionshemmende Wirkung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen nicht mit den sympathikolytischen Eigenschaften, die von den zuvor genannten und strukturmäßig eng verwandten Verbindungen bekannt sind, verbunden ist, wobei diese Eigenschaften für die Aggressionshemmung unerwünscht sind.

Andere ebenfalls bei der Verwendung als aggressionshemmende Mittel unerwünschte Nebenwirkungen z. B. dopaminolytische, muskelentspannende und sedative Eigenschaften, sind bei den Dosierungen, bei denen die aggressionshemmende Wirkung auftritt, nicht vorhanden.

Es ist äußerst überraschend, daß die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen eine derartig starke und besonders selektive aggressionshemmende Wirkung zeigen, da strukturell sehr eng verwandte Verbindungen ein ganz anderes pharmakologisches Aktivitätsverhalten aufweisen.

In der beigefügten Tabelle wird die aggressionshemmende Wirkung einiger erfindungsgemäß hergestellter Verbindungen mit zwei aus der US-PS 2 722 529 bekannten Verbindungen und mit einer verwandten Verbindung, die in den Schutzbereich der US-PS 2 833 770 fällt, verglichen.

Sowohl die in der Tabelle aufgeführten neuen Verbindungen als auch die bekannten Verbindungen fallen unter die allgemeine Formel 4 des Formelblattes, worin die Symbole die in der Tabelle aufgezeigte Bedeutung haben.

Tabelle

R ₄	R ₅	R ₆	Z	m	p	ED ₅₀	Bemerkungen
CH ₃	H	3-Cl	0	0	2	1,8	neue Verbindung
CH ₃	H	3-CF ₃	0	0	2	0,7	"
NH ₂	H	3-Cl	0	0	2	2,3	"
NH ₂	H	3-CF ₃	0	0	2	1,3	"
H	H	3-Cl	0	0	2	1,5	"
H	H	3-CF ₃	0	0	2	1,7	"
CH ₃	CH ₃	3-CF ₃	0	0	2	0,9	"
CH ₃	H	3-BF ₂	0	0	2	2,6	"
CH ₃	C ₂ H ₅	3-CF ₃	0	0	2	3,2	"
CH ₃ O	H	3-Cl	0	0	2	3,5	"
CH ₃ O	H	3-CF ₃	0	0	2	0,6	"
CH ₃	H	3-CF ₃	S	0	2	1,6	"
NH ₂ CONH	H	3-Cl	0	0	2	2,3	"
NH ₂ CONH	H	3-CF ₃	0	0	2	1,5	"
CH ₃	H	3-CF ₃	0	1	2	1,5	"
NH ₂	H	3-CF ₃	0	1	2	1,9	"
CH ₃	H	H	0	0	2	15	US-PS 2 722 529 Bsp. 12
NH ₂	H	H	0	0	3	46	" " Bsp. 7
CH ₃	H	2-Cl	0	0	2	18	" " 2 833 770

Die in der Tabelle aufgeführten ED₅₀-Werte wurden in einem Versuch hinsichtlich der aggressionshemmenden Aktivität bei isolierten Mäusen ermittelt (Advances in Pharmacol. 5, (1967), 79). Bei diesem Versuch wurden männliche Albinomäuse über einen Zeitraum von 4 Wochen isoliert gehalten und anschließend für den Versuch auf der Grundlage des vorhandenen Kampfverhaltens ausgesucht. Das Auswahlkriterium beruhte auf dem Auftreten von 3 oder mehr Kampfperioden innerhalb von 3 Minuten, nachdem eine nicht isoliert gehaltene Maus in den Käfig der isoliert gehaltenen Maus gesetzt wurde.

Die untersuchten Verbindungen wurden der ausgewählten Maus oral verabreicht. Mit einer Dosis wurden 5 Mäuse behandelt. Sechzig Minuten nach der Verabreichung der zu prüfenden Verbindung wurden die Tiere wiederum auf ihr Kampfverhalten untersucht. Die betreffende Verbindung erwies sich in der verabreichten Dosis als unwirksam, wenn jetzt innerhalb von 3 Minuten, nachdem die nicht isoliert gehaltene Maus in den Käfig der isoliert gehaltenen Maus gesetzt wurde, 3 oder mehr Kampfperioden beobachtet wurden. Der ED₅₀-Wert des wirksamen Stoffes in mg je kg Körpergewicht wurde aus den erhaltenen Ergebnissen berechnet.

Anhand der gefundenen ED₅₀-Werte erhält man den Eindruck, daß die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen eine viel stärkere aggressionshemmende Wirkung als die drei bekannten Verbindungen zeigen.

Da bei den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen die sympathikolytische Wirkung und auch andere unerwünschte Nebenwirkungen der erwähnten bekannten Verbindungen nicht festgestellt wurden, sind die neuen Verbindungen infolge ihres erstaunlich selektiven aggressionshemmenden Wirkungsbildes ausgezeichnet geeignet, für die Behandlung aggressiven Verhaltens bei Mensch und Tier eingesetzt zu werden.

Für die Verwendung in der Humanmedizin werden zuerst die Bekämpfung aggressiver Symptome bei psychiatrischen Krankheiten und schwere Formen psychopathologischer Aggression in Betracht gezogen.

Als Anwendungsmöglichkeiten auf veterinärmedizinischem Gebiet müssen besonders jene Formen von Aggression betrachtet werden, die beim Transport von landwirtschaftlichen Haustieren und beim Zusammenbringen von Gruppen dieser Tiere auftreten.

Die Menge, die Häufigkeit und die Art und Weise der Verabreichung können bei jedem einzelnen Fall je nach Art und Schwere dieser Störungen unterschiedlich sein. Für die Anwendung beim Menschen ist im allgemeinen je nach Verabreichungsart eine tägliche Dosis von 5 bis 500 mg und vorzugsweise von 25 bis 150 mg angemessen.

Für veterinärmedizinische Zwecke beträgt die vorzugsweise Dosis 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht je nach Art der Verabreichung.

Die erfindungsgemäßen wirksamen Verbindungen und ihre Salze können entsprechend bekannten Standardverfahren zu solchen Zusammensetzungen wie Pillen, Tabletten, überzogenen Tabletten, Kapseln, Pulvern, Injektionsflüssigkeiten usw. verarbeitet werden, wobei die üblichen Hilfssubstanzen wie feste und flüssige Trägerstoffe verwendet werden.

Als Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Säuren, mit denen die erfindungsgemäßen Verbindungen Salze bilden können, kann man Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, Benzoessäure usw. nennen.

Die Verbindungen der Formel 3 und ihre Salze können durch Verfahren hergestellt werden, die für die Synthese analoger Verbindungen geeignet sind. Die Erfindung betrifft daher die Herstellung von neuen Verbindungen und deren Salze.

Je nach der Bedeutung der Symbole R_1 - R_3 , Y und m können die Verbindungen der allgemeinen Formel 3 zumindest durch eines der folgenden Verfahren gewonnen werden:

- a) Reaktion einer Verbindung der Formel 5 mit einem Ester (vorzugsweise dem Methyl- oder Äthylester) oder dem Amid von Methansäure oder Essigsäure.

Die Reaktion mit einem Ester wird vorzugsweise mit einem Überschuß des Esters, so daß der Ester auch als Lösungsmittel dient, bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des verwendeten Esters durchgeführt.

Die Reaktion mit dem Amid wird vorzugsweise ohne ein Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur durchgeführt (siehe J. Pharm. Soc. Japan, 62 (1942), 531).

- b) Reaktion einer Verbindung der Formel 5 mit Alkalimetallcyanat, Harnstoff oder Nitrobiuret.

Die Reaktion mit einem Alkalimetallcyanat wird vorzugsweise in Wasser durchgeführt, zu dem eine äquivalente Menge einer Säure, z. B. Salzsäure oder Essigsäure, zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wird gewöhnlich einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktion mit Harnstoff wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 130 bis 150 °C Lösungsmittel durchgeführt.

- c) Reaktion einer Verbindung der Formel 5 mit Essigsäurehalogenid, dem Anhydrid von Ameisensäure und Essigsäure, Essigsäureanhydrid oder mit einem Methoxy- oder Äthoxycarbonylhalogenid. Diese Reaktion wird in einem organischen Lösungsmittel, z. B. Essigsäure, Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

- d) Reaktion einer Verbindung der Formel 5 mit Methansäure oder Essigsäure. Die Reaktion wird vorzugsweise mit einem Überschuß der als Lösungsmittel dienenden Säure durchgeführt. Es kann auch ein reaktionsträges organisches Lösungsmittel wie z. B. Xylol in Verbindung oder auch nicht in Verbindung mit einem wasserabsorbierenden

Mittel oder einer "Wasserfalle" verwendet werden. Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Die neuen Verbindungen können auch durch die Reaktion einer Verbindung der Formel 6 mit einer Verbindung der Formel 7 erhalten werden. In diesen Formeln besitzen R_1 , R_2 und R_3 die zuvor erwähnten Bedeutungen und ist X eine sogenannte abgehende Gruppe, vorzugsweise Chlor, Brom oder Tosylat. Die Reaktion kann sowohl mit oder ohne ein reaktionsträges organisches Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind z. B. Methyläthylketon, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran und Petroläther. Als Säurebindemittel wird vorzugsweise Triäthylamin oder Kaliumcarbonat verwendet. Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich zwischen Raumtemperatur und $60\text{ }^\circ\text{C}$, und die Reaktionsdauer variiert zwischen ein paar Stunden bis ungefähr 20 Stunden.

Die neuen Verbindungen der Formel 3, worin z. B. R_1 Methyl ist, R_2 eine Alkylgruppe ist und R_3 die zuvor erwähnte Bedeutung hat, können auch durch die Reaktion einer Verbindung der Formel 3 die an dem Stickstoffatom nicht substituiert ist, mit einer Verbindung R_2Y , in der R_2 Alkyl und Y Halogen (vorzugsweise Jod) oder $(\text{SO}_4)_{1/2}$ ist, hergestellt werden.

Diese Reaktion wird im allgemeinen in einem Lösungsmittel wie Benzol, DMSO oder Dimethylformamid in Anwesenheit einer starken Base, wie z. B. KOH oder NaOH, unter wasserfreien Bedingungen bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchgeführt (siehe J. Org. Chem. 14 (1949), 1099).

Unter ähnlichen Umständen können Verbindungen der Formel 3, in der R_1 Methyl ist, durch die Reaktion einer Verbindung der Formel 8 mit einer Verbindung der Formel 9 hergestellt werden, wobei in den Formeln R_2 , R_3 und X die zuvor erwähnten Bedeutungen haben und R_1 Methyl ist.

Außerdem können die Verbindungen der Formel 3 durch die Hydrierung einer Verbindung der Formel 10 mit Wasserstoff und einem geeigneten Katalysator (z. B. Platinoxid oder Raney-Nickel in Anwesenheit einer Base wie Natriumacetat oder Natriumhydroxid) in Essigsäureanhydrid, und wenn es gewünscht wird, in Anwesenheit von Essigsäure hergestellt werden. Die Reaktion wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, z. B. bei 50 °C und 3,5 at Wasserstoffdruck durchgeführt (siehe J. Org. Chem. 25, (1960), 1658-1660).

Die neuen Verbindungen der Formel 3, worin R_3 Trifluormethyl ist, können durch die Reaktion einer Verbindung der Formel 11, worin R_3 Trifluormethyl und X Halogen, vorzugsweise Brom, ist, mit einer Verbindung der Formel 12, worin R_1 und R_2 die zuvor erwähnten Bedeutungen haben, erhalten werden.

Diese Reaktion wird in einem Lösungsmittel, z. B. DMSO, in Anwesenheit eines Säurebindungsmittels, z. B. Na_2CO_3 , durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird bei erhöhter Temperatur (100 - 180 °C) einige Stunden lang gerührt (siehe die deutsche Offenlegungsschrift 2 024 826).

Außerdem können die Verbindungen der Formel 3 durch die Umwandlung einer Verbindung der Formel 13, in der R_1 , R_2 und R_3 die zuvor erwähnte Bedeutung haben, mit 1,2-Dibromäthan hergestellt werden. Die Reaktion wird in einem organischen Lösungsmittel wie z. B. Dioxan oder Butanol in Anwesenheit eines Säurebindemittels, z. B. K_2CO_3 bei einer Temperatur von 20 bis 120 °C durchgeführt (siehe Arzneimittelchemie 27 (11) (1977), 2077-2086).

Verbindungen der Formel 3, worin R_3 Chlor oder Brom ist, können auch durch Diazotierung der entsprechenden Verbindung, in der R_3 eine Aminogruppe ist, mit $NaNO_2$ und HCl oder HBr hergestellt werden. Diese Reaktionsstufe wird in einem Überschuß der verdünnten Säure durchgeführt, zu der eine weitere Säure, z. B. Schwefelsäure, zugesetzt werden kann, um bei einer Temperatur von -10 bis +5 °C die Reaktivität zu erhöhen. Das sich daraus ergebende Reaktionsgemisch wird anschließend mit Kupfer-(I)-chlorid oder Kupfer-(I)-bromid oder mit Kupfer bei 20 bis 75 °C, vorzugsweise unter Zugabe einer Menge konzentrierter HCl bzw. HBr, umgesetzt, wobei die 3-Chlor- bzw. die 3-Brom-Verbindung gebildet wird.

Die Verbindungen der Formel 3 können auch durch die Umwandlung einer Verbindung der Formel 14 mit einer Verbindung der Formel 15, wobei in den Formeln R_1 , R_2 und R_3 die zuvor erwähnten Bedeutungen aufweisen, erhalten werden. Diese Umwandlung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie z. B. Butanol in Anwesenheit eines Säurebindemittels wie K_2CO_3 bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt (siehe Britische Patentschrift 934 739).

Daneben können die Verbindungen der Formel 3 unter ähnlichen Reaktionsbedingungen durch die Reaktion einer Verbindung der Formel 16 mit einer Verbindung der Formel 17, wobei in den Formeln R_1 , R_2 und R_3 die zuvor erwähnten Bedeutungen haben, hergestellt werden (siehe Coll. Czech. Chem. comm. 6 (1934), 211).

Verbindungen der Formel 3 des Formelblattes, worin T ein Schwefelatom ist, können durch die Reaktion einer entsprechenden Verbindung der Formel 3, worin T Sauerstoff ist, mit Phosphorpentoxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Xylol, Toluol, Pyridin, Dioxan, Diäthyläther, Dichlormethan oder Acetonitril gewonnen werden. Diese Reaktion wird vorzugsweise in Anwesenheit von Natriumhydrogencarbonat oder Triäthylamin zur Solubilisierung des Phosphorpentoxids bei Temperaturen zwischen 0 °C und Raumtemperatur durchgeführt (siehe Indian J. Chem. (B), 14, 1976, Seite 999 und Synthesis 1973, 149).

Verbindungen der Formel 3, worin T ein Schwefelatom darstellt, können ebenfalls durch die Reaktion einer Verbindung der Formel 5 mit einer Verbindung der Formel $R''NCS$, worin in der R'' eine leicht entfernbare Gruppe darstellt, z. B. eine wahlweise substituierte Aroylgruppe, erhalten werden. Für diesen Zweck ist besonders die Benzoylgruppe geeignet. Das so erhaltene substituierte Thioharnstoffderivat kann mit einer Base (z. B. 2N NaOH) in einem Lösungsmittel wie Äthanol hydrolysiert werden. Die Reaktion mit $R''NCS$ wird in einem Lösungsmittel wie z. B. Aceton oder Acetonitril bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Verbindungen der Formel 3, worin m 1 ist, können durch Oxydation der entsprechenden Verbindung, worin m gleich 0 ist, hergestellt werden. Geeignete Oxydationsmittel sind Hydrogenperoxid, Perbenzoesäure, Monoperphthalsäure, m-Chlorperbenzoesäure, Peroxyessigsäure und Komplexe mit Hydrogenperoxid. Diese Oxidationsreaktion kann bei Temperaturen zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind reaktionsträge Lösungsmittel wie Wasser, Gemische aus Wasser und Aceton und organische Lösungsmittel wie Alkohole (z. B. Äthanol), Ketone (z. B. Aceton), Säuren (z. B. Essigsäure), Ester (z. B. Äthylacetat) und chlorierte Kohlenwasserstoffe wie CH_2Cl_2 .

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

1- $\sqrt{2}$ -(N-Formylamino)äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazin

16,7 mmol (4,0 g) 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin wurden in 20 ml Ameisensäureäthylester 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft, und nach Zugabe von 10 ml Toluol wurde es wiederum zur Trockne eingedampft, um den überschüssigen Ester zu entfernen. Der Rückstand wurde aus Toluol/Petroläther auskristallisiert. Das Kristallisat wurde über Silicagel mit CH_2Cl_2 /Methanol (95 : 5) als Eluationsmittel chromatographisch gereinigt. Nach Verdampfen der Lösungsmittel wurde die resultierende freie Base aus Äther/Petroläther auskristallisiert. Die erhaltene Titelverbindung hat einen Schmelzpunkt von 66,5...68 °C.

Beispiel 2

1- $\sqrt{2}$ -(N-Formylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinhydrochlorid

Die freie Base der Titelverbindung wurde auf identische Weise aus 1-(2-Aminoäthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin gewonnen.

Diese freie Base wurde in absolutem Äthanol aufgelöst und eine äquimolare Menge 2N alkoholische Salzsäure zugesetzt. Nach der Zugabe von Äther kristallisierte das Hydrochlorid aus. Die sich ergebende Titelverbindung hatte einen Schmelzpunkt von 163 bis 165 °C.

Beispiel 3

1- $\sqrt{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazin

25 mmol (6,0 g) 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin wurden in 50 ml Wasser und 25 ml 2N Salzsäure gelöst. Unter Rühren bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 60 mmol (4,8 g) Kaliumcyanat in 37,5 ml Wasser tropfenweise zugegeben. Nachdem das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde, wurde Na_2CO_3 zu der Suspension zugesetzt, bis eine basische Reaktion des Gemisches erfolgt. Das Kristallisat wurde abgesaugt und aus 40 ml Äthanol auskristallisiert. Die auf diese Weise erhaltene Titelverbindung hatte einen Schmelzpunkt von 163 bis 164 °C.

3,5 mMol (1,0 g) der Titelverbindung wurden in 16 ml absolutem Äthanol unter Erwärmen gelöst. Dann wurde eine äquimolare Menge alkoholischer 2N Salzsäure zugesetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde bis zum Auskristallisieren Äther zugegeben. Das auf diese Weise gewonnene 1- $\overline{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)-äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazinhydrochlorid hatte einen Schmelzpunkt von 186 bis 187 °C.

3,5 mMol (1,0 g) der Titelverbindung wurden unter Erwärmen in 13 ml absolutem Äthanol gelöst. Dann wurde eine in 1 ml absolutem Äthanol gelöste äquimolare Menge Methansulfonsäure zugesetzt. Nach dem Abkühlen wurden 5 ml Äther zugegeben, und nach dem Abstehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Kristallinat abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Das auf diese Weise erhaltene 1- $\overline{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazinmethansulfonat hatte einen Schmelzpunkt von 166,5 bis 167 °C.

3,4 mMol (0,96 g) der Titelverbindung wurden unter Erwärmen in 15 ml absolutem Äthanol gelöst. Dann wurden 1,7 mMol H₂SO₄ (3,22 ml einer 1,059 N H₂SO₄-Lösung in Wasser) zugegeben. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck bei einer Badtemperatur von 50 °C abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Äthanol/Äther auskristallisiert. Das auf diese Weise gewonnene 1- $\overline{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazinsulfat (2 : 1) hatte einen Schmelzpunkt von 176 bis 177 °C.

Beispiel 4

1- $\sqrt{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin

Die Titelverbindung (Schmelzpunkt 143 bis 145 °C) wurde in der in Beispiel 3 beschriebenen Weise aus 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin gewonnen.

3,1 mMol (1,0 g) der Titelverbindung wurden unter Erwärmen in 3 ml absolutem Äthynol gelöst. Dann wurde eine äquimolare Menge alkoholischer 2N Salzsäure zugegeben. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde bis zum Auskristallisieren Äther zugesetzt. Das auf diese Weise gewonnene 1- $\sqrt{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinhydrochlorid hatte einen Schmelzpunkt von 202 bis 203 °C.

3,1 mMol (1,0 g) der Titelverbindung wurden unter Erwärmen in absolutem Äthanol gelöst. Dann wurde eine äquimolare Menge Schwefelsäure zugesetzt. Nach dem Abkühlen 5 ml Äther zugegeben, worauf das Salz auskristallisierte. Das auf diese Weise gewonnene 1- $\sqrt{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl-4-(trifluormethylphenyl)piperazinhemisulfat (1 : 1) hatte einen Schmelzpunkt von 150 bis 151 °C.

Eine Menge der Titelverbindung wurde auf ähnliche Weise mit Methanschwefelsäure in 1- $\sqrt{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinmesylat mit einem Schmelzpunkt von 183,5 bis 184 °C umgewandelt.

Beispiel 5

1- $\sqrt{2}$ -(N-Aminocarbonyl-N-äthyl)aminoäthyl $\sqrt{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin

Nach der in Beispiel 3 beschriebenen Weise wurde die Titelverbindung (Schmelzpunkt 136 bis 137 °C) aus 1- $\sqrt{2}$ -(N-Äthylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin gewonnen.

Beispiel 6

1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl $\sqrt{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin

20 mmol (5,2 g) von 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin wurden in 30 ml Eisessig gelöst. 37,5 mmol (3,8 g) Essigsäureanhydrid wurden dem Gemisch zugesetzt, und anschließend wurde das Gemisch 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das Gemisch unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Eine gesättigte Lösung Natriumcarbonat in Wasser wurde dem Rückstand zugesetzt, und anschließend wurden 2 Extraktionen mit 100 ml Methylenchlorid durchgeführt. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 und dem Abdestillieren von Methylenchlorid wurde der Rückstand aus Toluol/Petroläther auskristallisiert. Die auf diese Weise erhaltene Titelverbindung hatte einen Schmelzpunkt von 85 bis 87 °C.

Nach der in Beispiel 4 beschriebenen Weise wurde die Titelverbindung mit Methansulfonsäure in 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinmesylat mit einem Schmelzpunkt von 171,5 bis 173,5 °C umgewandelt.

3,2 mMol (1,0 g) der Titelverbindung wurden unter Erwärmen in 5 ml absolutem Äthanol gelöst. 3,2 mMol (370 mg) Maleinsäure wurden zugegeben. Anschließend wurden 15 ml Äther zugesetzt, und nach dem Abkühlen das auskristallisierte Salz. Das auf diese Weise gewonnene 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)-äthyl-7-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinmaleat (1 : 1) hatte einen Schmelzpunkt von 113 bis 115 °C.

Nach der in Beispiel 4 beschriebenen Weise wurde die Titelverbindung mit Salzsäure in 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)-äthyl-7-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinhydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 197 bis 199 °C umgewandelt.

Beispiel 7

1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetyl-N-äthylamino)-äthyl-7-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin

15 mMol (4,5 g) 1- $\sqrt{2}$ -(N-Äthylamino)-äthyl-7-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin wurden in 30 ml Methylenchlorid gelöst. Eine Lösung von 15 mMol (1,2 g) Acetylchlorid in 10 ml Methylenchlorid wurde tropfenweise zugesetzt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches 40 °C nicht überstieg. Anschließend wurde das Gemisch 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch unter reduziertem Druck bis zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wurde aus Isopropanol auskristallisiert, die gewonnene Titelverbindung hatte einen Schmelzpunkt von 179 und 181 °C.

Beispiel 81- $\sqrt{2}$ -(N-Formylamino)äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazin

62 mMol (6,3 g) Essigsäureanhydrid wurde 67 mMol (3,0 g) Methansäure wurden 2 Stunden lang bei 50 bis 60 °C gehalten. Dann wurde eine Lösung von 21 mMol 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfenweise in einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, daß die Temperatur des Gemisches 45 °C nicht überstieg. Nach dem Rühren des Gemisches über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei 40 °C entfernt. 16 ml Wasser und eine Menge Natriumhydrogencarbonat wurden (bis zur neutralen Reaktion) dem Rückstand zugesetzt. Anschließend wurden zwei Extraktionen mit Methylenchlorid durchgeführt. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatografisch über Silicagel mit Äthanol/25 % Ammoniak (95 : 5) als Eluatiionsmittel gereinigt. Diese Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand wurde aus Äther/Petroläther auskristallisiert. Auf diese Weise wurde die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 66,5 bis 68 °C erhalten.

Beispiel 91- $\sqrt{2}$ -(N-Formylamino)äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazin

16,7 mMol (4,0 g) 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin wurden in 20 ml Ameisensäure aufgelöst. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 50 ml Wasser zugesetzt, worauf 50 ml Methylenchlorid folgten.

Die Schichten wurden getrennt, und die Wasserschicht wurde wiederum mit Methylenchlorid extrahiert. Die gesammelten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatografisch über Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol (95 : 5) als Eluationsmittel gereinigt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Äther/Petroläther auskristallisiert. Die auf diese Weise gewonnene Titelverbindung hatte einen Schmelzpunkt von 66,5 bis 68 °C.

Beispiel 10

1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamin)äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazin

45 mMol (8,7 g) 1-(3-Chlorphenyl)piperazin, 45 mMol (5,4 g) N-Acetyl-2-chloräthylamin und 45 mMol (6,2 ml) Triäthylamin wurden unter Rühren zusammengenommen und 20 Stunden lang bei 60 bis 70 °C gehalten. Anschließend wurden 50 ml 2N KOH-Lösung und 100 ml Methylenchlorid zugesetzt. Die Schichten wurden getrennt und die Wasserschicht wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die gesammelten Methylen-schichten wurden mit 15 ml Wasser gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde dann unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatografisch über Silicagel mit CH_2Cl_2 /Methanol (95 : 5) als Eluationsmittel gereinigt. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel wurde die resultierende freie Base aus Äthylacetat/Petroläther auskristallisiert, wobei die gewonnene Titelverbindung einen Schmelzpunkt von 96,5 bis 97,5 °C hatte.

In der in Beispiel 4 beschriebenen Weise wurde eine Menge der Titelverbindung mit Salzsäure in 1- $\overline{2}$ -(N-Acetylamino)-äthyl $\overline{7}$ -4-(3-chlorphenyl)piperazinhydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 173 bis 175 °C umgewandelt.

In der in Beispiel 4 beschriebenen Weise wurde eine Menge der Titelverbindung mit Methansulfonsäure in 1- $\overline{2}$ -(N-Acetylamino)-äthyl $\overline{7}$ -4-(3-chlorphenyl)piperazinmesylat mit einem Schmelzpunkt von 171 bis 173 °C umgewandelt.

In der in Beispiel 4 beschriebenen Weise wurde eine Menge der Titelverbindung mit Schwefelsäure in 1- $\overline{2}$ -(N-Acetylamino)-äthyl $\overline{7}$ -4-(3-chlorphenyl)piperazinsulfat (1 : 1) mit einem Schmelzpunkt von 121,5 bis 124 °C umgewandelt.

Beispiel 11

1- $\overline{2}$ -(N-Acetylamino)-äthyl $\overline{7}$ -4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin

In der gleichen Weise wie in Beispiel 10 beschrieben wurde die Titelverbindung (Schmelzpunkt 85 bis 87 °C) aus 1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin gewonnen. Eine Menge der so gewonnenen Titelverbindung wurde in der in Beispiel 4 beschriebenen Weise in 1- $\overline{2}$ -(N-Acetylamino)-äthyl $\overline{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinsulfat (1 : 1) mit einem Schmelzpunkt von 119,5 bis 121,5 °C umgewandelt.

Beispiel 12

1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetyl-N-methylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinhydrochlorid (1 : 1)

In der in Beispiel 10 beschriebenen Weise wurde die freie Base der Titelverbindung in Form eines Harzes aus 1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin und N-Acetyl-N-methyl-2-chlor-äthylamin erhalten.

In der in Beispiel 4 beschriebenen Weise wurde eine Menge der freien Base mit Salzsäure in die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 182 bis 184 °C umgewandelt.

In der in Beispiel 4 beschriebenen Weise wurde eine Menge der freien Base mit Methansulfonsäure in 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetyl-N-methylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinmesylat (1 : 1) mit einem Schmelzpunkt von 123 bis 124 °C umgewandelt.

In der in Beispiel 4 beschriebenen Weise wurde eine Menge der freien Base mit Maleinsäure in 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetyl-N-methylamino)äthyl-4-(trifluormethylphenyl)piperazinmaleat (1 : 1) mit einem Schmelzpunkt von 123 bis 124 °C umgewandelt.

Beispiel 13

1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl-4-(3-fluorphenyl)piperazin

In der in Beispiel 10 beschriebenen Weise wurde die Titelverbindung (Schmelzpunkt 97,5 bis 99 °C) aus 1-(3-Fluorphenyl)piperazin erhalten.

Beispiel 14

1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl-4-(3-bromphenyl)piperazin

In der in Beispiel 10 beschriebenen Weise wurde die Titelverbindung (Schmelzpunkt 97 bis 98,5 °C) aus 1-(3-Bromphenyl)piperazin gewonnen.

Beispiel 15

1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetyl-N-methylamino)äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazindihydrochlorid H₂O

In der in Beispiel 10 beschriebenen Weise wurde die Titelverbindung (Schmelzpunkt 186 bis 191 °C) aus 1-(3-Chlorphenyl)piperazin und N-Acetyl-N-methyl-2-chloräthylamin erhalten.

Beispiel 16

1- $\sqrt{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazin

20 mMol (4,8 g) 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin wurden mit 20 mMol (1,2 g) Harnstoff gemischt. Das Gemisch wurde eine Stunde lang bei 140 °C gehalten, wobei Ammoniakgas entwich. Dann wurde das Gemisch aus Äthanol auskristallisiert. Die gewonnene Titelverbindung hatte einen Schmelzpunkt von 163 bis 164 °C.

Beispiel 171- $\sqrt{2}$ -(N-Acetyl-N-methylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinhydrochlorid (1 : 1)

5 mMol Natriumhydrid (0,24 g einer 55%igen Suspension in Öl) wurden in 30 ml Dimethylformamid gelöst. 5 mMol (1,6 g) 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetyl-N-methylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde eine Stunde bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 6,6 mMol (0,92 g) Methyljodid zugesetzt und das Rühren wurde 2 Stunden lang bei 40 °C durchgeführt. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 100 ml Wasser verdünnt. Es wurden zwei Extraktionen mit 150 ml Methylenchlorid durchgeführt. Der Methylenchloridextrakt wurde zweimal mit 25 ml Wasser gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde chromatografisch über Silicagel mit CH_2Cl_2 /Methanol (7 : 3) als Eluationsmittel gereinigt. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel wurde die resultierende freie Base der Titelverbindung in Form eines Harzes gewonnen. Eine Menge der freien Base wurde in der üblichen Weise mit Salzsäure in die Titelverbindung (Schmelzpunkt 182 bis 184 °C) umgewandelt.

Beispiel 181- $\sqrt{2}$ -(N-Acetyl-N-methylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin

40 mMol (2,8 g) Acetamid wurden zu einer Suspension von 40 mMol NaH (1,9 g einer 55%igen Suspension in Öl) in 100 ml

Dimethylformamid zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und eine Lösung von 46 mMol (13,6 g) 1-(2-Chloräthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin in 15 ml Dimethylformamid zugesetzt.

Dieses Gemisch wurde dann 2 Stunden lang bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Dem Rückstand wurde Wasser und Methylenchlorid zugesetzt. Nach der Trennung wurde der organische Extrakt über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde chromatografisch über Silicagel mit CH_2Cl_2 /Methanol (95 : 5) als Eluationsmittel gereinigt. Nach Verdampfen der Lösungsmittel wurde die resultierende freie Base aus Äthylacetat/Petroläther auskristallisiert, wodurch die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 85 bis 87 °C gewonnen wurde.

Beispiel 19

1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl-4-(3-chlorphenyl)piperazin

3,8 mMol (1,0 g) 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl-4-(3-aminophenyl)piperazin wurden in 5 ml 6N HCl gelöst. Das Gemisch wurde dann auf 0 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur mit einer Lösung von 4 mMol (0,28 g) $NaNO_2$ in 2 ml Wasser diazotiert. Nachdem die Lösung 20 Minuten lang bei 0 °C stehen gelassen worden war, wurde sie einer Suspension von 4 mMol (0,4 g) Kupfer-(I)-chlorid und einer katalytischen Menge Kupferpulver in 5 ml Wasser mit einer Temperatur von 70 °C zugesetzt. Das Ganze wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und

5 ml konzentrierte HCl zugesetzt. Dann wurde die Suspension 2 Stunden lang gerührt, und nach dem Abkühlen auf 0 °C wurden 5 ml 50%ige Natriumhydroxidlösung zugegeben. Anschließend wurden drei Extraktionen mit Methylenchlorid durchgeführt, und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen. Das Wasser wurde unter reduziertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatografisch über Silicagel mit CH₂Cl₂/Methanol (95 : 5) als Eluationsmittel gereinigt. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel wurde die resultierende freie Base aus Äthylacetat/Petroläther auskristallisiert, wodurch die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 96,5 bis 97,5 °C gewonnen wurde.

Beispiel 20

1- $\overline{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin

100 mMol (25,7 g) 1-(Cyanomethyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin wurden in 120 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Dieser Lösung wurden drei Gramm zuvor mit absolutem Äthanol gewaschenes Raney-Nickel und anschließend Essigsäureanhydrid zugesetzt. Die Hydratisierung mit H₂-Gas wurde dann bei Raumtemperatur unter Schütteln bei 4 at durchgeführt. Nach einer Stunde war die berechnete Menge H₂-Gas aufgenommen worden, und die Reaktion wurde abgebrochen.

Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, und das Essigsäureanhydrid wurde unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde chromatografisch über Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol (95 : 5) als Eluationsmittel gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand

aus Toluol/Petroläther auskristallisiert. Die auf diese Weise erhaltene Titelverbindung hatte einen Schmelzpunkt von 85 bis 87 °C.

Beispiel 21

1-[2-(N-Methoxycarbonylamino)äthyl]-4-(3-chlorphenyl)piperazindihydrochlorid

Innerhalb von 10 Minuten wurden 20 mMol (1,8 g) Methylchlorformiat einer Lösung von 15 mMol (3,6 g) 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin in 40 ml CH₂Cl₂ zugesetzt. Nachdem das Gemisch 1 Stunde lang gerührt worden war, wurde es zweimal mit 25 ml einer 5%igen NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über K₂CO₃ getrocknet und bis zur Trockne eingeeengt. Die so gewonnene freie Base wurde mit 2 Äquivalenten HCl in trockenem Äthanol behandelt. Nach der Zugabe von 100 ml Äther wurde die Titelverbindung ausgefällt und durch Absaugen filtriert. Nach dem Trocknen hatte die Verbindung einen Schmelzpunkt von 146,5 bis 148 °C.

Beispiel 22

1-[2-(N-Methoxycarbonylamino)äthyl]-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinhydrochlorid

Eine Lösung von 0,12 mMol (11,3 g) Methylchlorformiat in 60 ml CH₂Cl₂ wurde unter Rühren einer Lösung von 0,1 mMol (27,3 g) 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin in 400 ml CH₂Cl₂ innerhalb von 45 Minuten zugesetzt. Das Gemisch wurde dann eine weitere Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Gemisch über Nacht stehengelassen

sen worden war, wurde der ausgefällte Stoff durch Absaugen gesammelt. Nach Auskristallisieren aus 100 ml trockenem Äthanol wurde die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 153 bis 155 °C erhalten.

Beispiel 23

1- $\sqrt{2}$ -(N-Thioacetylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazinhydrochlorid

Zu einer Suspension von 10 mMol (3,15 g) 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 10 mMol (2,22 g) P₂S₅ in 30 ml CH₂Cl₂ wurden 40 mMol (5,12 ml) Triäthylamin tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 24 Stunden wurde das Gemisch mit Wasser gewaschen, und anschließend wurde die organische Schicht abgetrennt und mit K₂CO₃ getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels gewonnene Rückstand wurde chromatografisch über Silicagel mit Äthylacetat als Eluatiionsmittel gereinigt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde die so erhaltene freie Base mit einer äquivalenten Menge HCl in Äthanol behandelt. Das auf diese Weise erhaltene Hydrochlorid wurde aus dem Gemisch durch Zugabe von Äther auskristallisiert und schmolz bei 140 bis 142 °C.

Beispiel 24

1- $\sqrt{2}$ -(N-Allophanoylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin

Eine Lösung von 33,7 mMol (9,22 g) von 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 33,7 mMol (5 g)

Nitrobiuret in 125 ml H₂O wurde langsam erwärmt, bis die Rückflusstemperatur erreicht war. Nachdem die Lösung eine Stunde lang auf dieser Temperatur und 48 Stunden bei Raumtemperatur gehalten worden war, wurde der ausgefällte Stoff durch Absaugen filtriert, getrocknet und aus 30 ml Acetonitril bzw. 25 ml Äthylacetat auskristallisiert. Die auf diese Weise erhaltene Titelverbindung hatte einen Schmelzpunkt von 149 bis 149,5 °C.

Beispiel 25

1- $\sqrt{2}$ -(N-Allophanoylamino)äthyl-4-(3-chlormethylphenyl)piperazin

Die Titelverbindung wurde auf ähnliche Weise unter Verwendung von 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-chlorphenyl)piperazin als Ausgangsverbindung erhalten. Die so gewonnene Titelverbindung hatte einen Schmelzpunkt von 163 bis 164 °C.

Beispiel 26

1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin-1-oxid

Zu einer Lösung von 9,59 mmol (3,02 g) 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)-äthyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin in 40 ml CH₂Cl₂ wurde eine Lösung von 9,6 mmol 3-Chlorperbenzoesäure in 15 ml CH₂Cl₂ tropfenweise zugegeben. Zwei Stunden nach Zugabe wurde das Gemisch zweimal mit 10 ml von 2N NaOH bzw. 10 ml H₂O gewaschen. Die organische Schicht wurde über K₂CO₃ getrocknet, und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels und Kristallisation des Rückstandes wurde die reine Titelverbindung gewonnen (Schmelzpunkt 167,5 bis 169 °C).

Beispiel 27

1- $\sqrt{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)äthyl $\sqrt{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)-
piperazin-1-oxid

In einer ähnlichen Weise wurde 1- $\sqrt{2}$ -(N-Aminocarbonylamino)-
äthyl $\sqrt{7}$ -4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin in das entspre-
chende 1-Oxid umgewandelt. Die so erhaltene Titelverbindung
hatte einen Schmelzpunkt von 192,5 bis 193,5 °C.

Beispiel 28

Tablette

50 mg 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl $\sqrt{7}$ -4-(3-chlorphenyl)piperazin-
HCl

335 mg Laktose

60 mg Kartoffelstärke

25 mg Talkum

5 mg Magnesiumstearat

5 mg Gelatine

Beispiel 29

Suppositorium

50 mg 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl $\sqrt{7}$ -4-(3-chlorphenyl)pipera-
zin-HCl

1500 mg Suppositoriummasse

Beispiel 30

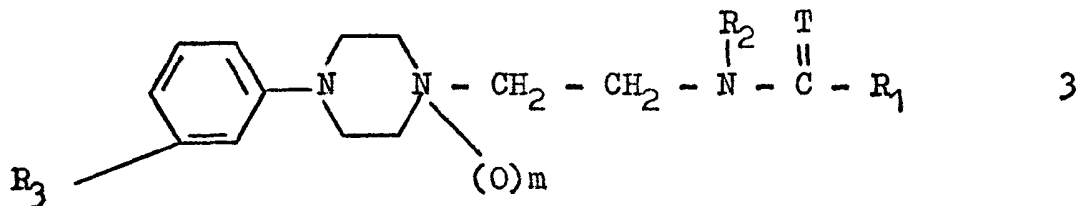
Injektionsflüssigkeit

25 g 1- $\sqrt{2}$ -(N-Acetylamino)äthyl $\sqrt{7}$ -4-(3-chlorphenyl)piperazin-
HCl

1,80 g Methyl-p-hydroxybenzoat
0,20 g Propyl-p-hydroxybenzoat
9,0 g Natriumchlorid
26,0 g Glyzerin
1,0 g Benzylalkohol
Wasser bis zu 1000 g

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung neuer pharmazeutisch aktiver Phenylpiperazinderivate, gekennzeichnet dadurch, daß antiaggressiv wirkende Verbindungen der Formel

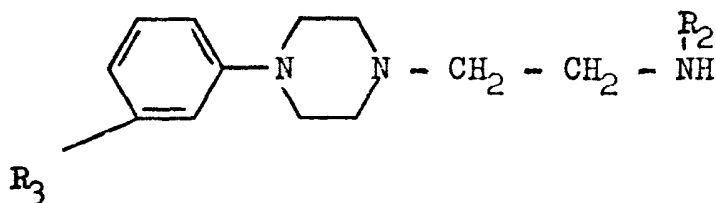


worin

- R_1 Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Amino oder Ureido,
 R_2 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
 R_3 Trifluormethyl oder ein Halogen,
 T Sauerstoff oder Schwefel und
 m gleich 0 oder 1 ist,

sowie deren Salze mit pharmazeutisch anwendbaren Säuren nach Verfahren hergestellt werden, die durch die Synthese analoger Verbindungen bekannt sind.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel

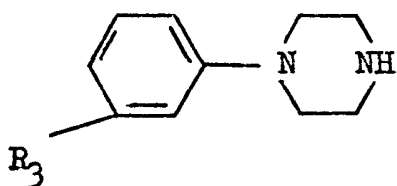


in der R_2 und R_3 die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen haben mit

- a) einem Ester oder Amid der Ameisen- oder Essigsäure oder

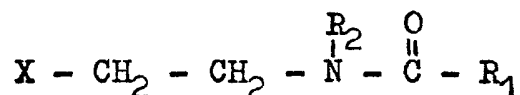
- b) einem Alkalimetallcyanat, Harnstoff oder Nitrobiuret oder
- c) einem Essigsäurehalogenid, Essigsäureanhydrid, dem Anhydrid der Ameisen- und Essigsäure oder mit einem Methoxy- oder Ethoxyhalogenid oder
- d) Ameisen- oder Essigsäure umgesetzt wird.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



6

in der R_3 die in Punkt 1 angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel



7

worin R_1 und R_2 die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen und X eine aus dem Reaktionsgemisch entweichende Gruppe wie Chlor, Brom oder TolyI darstellt, umgesetzt wird.

4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel 3, in der

R_1 eine Methylgruppe ist,

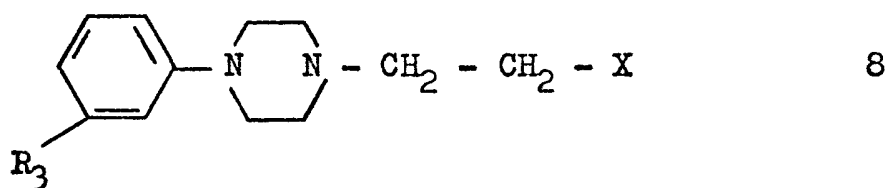
R_2 ein Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

R_3 die in Punkt 1 angegebene Bedeutung besitzt,

gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel 3, die nicht am Stickstoffatom substituiert ist, mit einer

Verbindung R_2Y umgesetzt wird, wobei R_2 die oben angegebene Bedeutung hat und Y ein Halogen oder eine Sulfatgruppe darstellt.

5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel

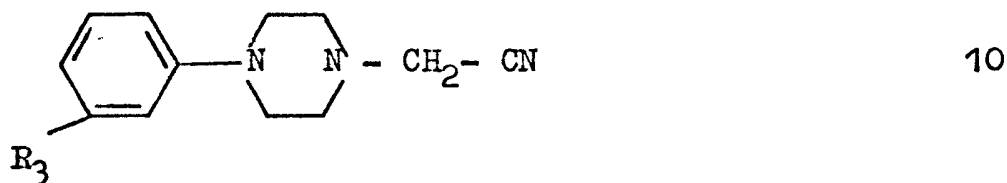


in der R_3 die in Punkt 1 angegebene Bedeutung besitzt und X die in Punkt 3 angegebene Bedeutung besitzt mit einer Verbindung der Formel



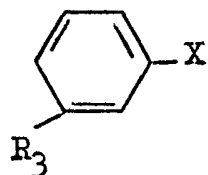
in der R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzt und R_1 eine Methylgruppe darstellt.

6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



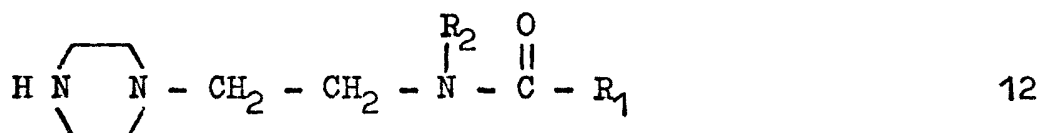
mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators unter Anwesenheit von Essigsäureanhydrid und wenn gewünscht, unter Anwesenheit von Essigsäure, hydriert wird.

7. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



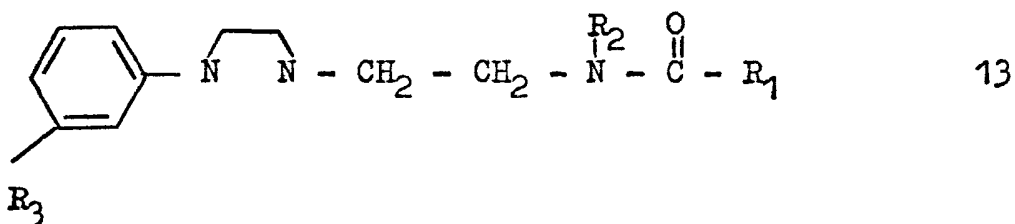
11

in der X die vorstehend genannte Bedeutung besitzt und R₃ eine Trifluormethylgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel



in der R₁ und R₂ die im Punkt 1 angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt wird.

8. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



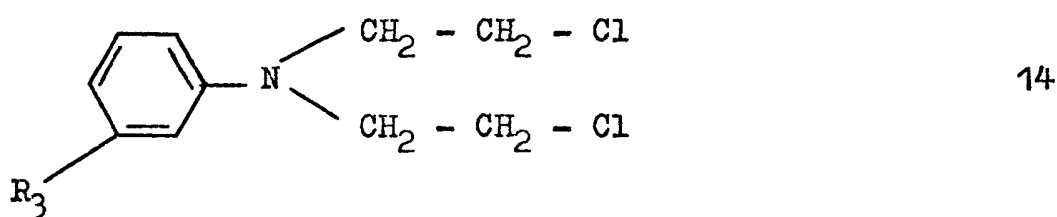
13

in der R₁, R₂ und R₃ die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen haben mit 1,2-Dibromäthan umgesetzt wird.

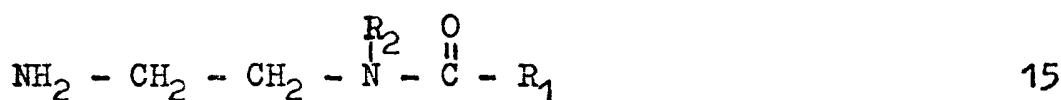
9. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel 3, in der R₁ und R₂ die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen haben und R₃ ein Halogenatom darstellt, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel 3 in der R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben und R₃ eine Aminogruppe darstellt mit NaNO₂ und HCl

oder HBr bei Anwesenheit von Kupfer-I-chlorid, Kupfer-II-bromid oder Kupfer diazotiert wird.

10. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



in der R_3 die in Punkt 1 angegebene Bedeutung besitzt mit einer Verbindung der Formel

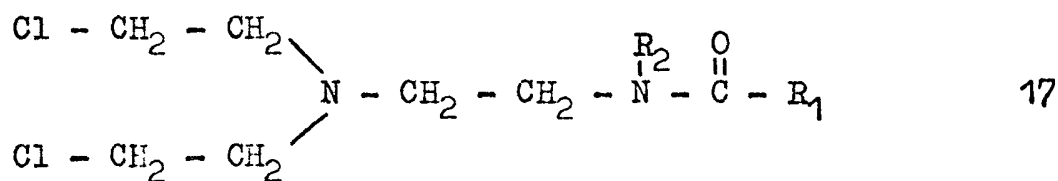


in der R_1 und R_2 die im Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt wird.

11. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



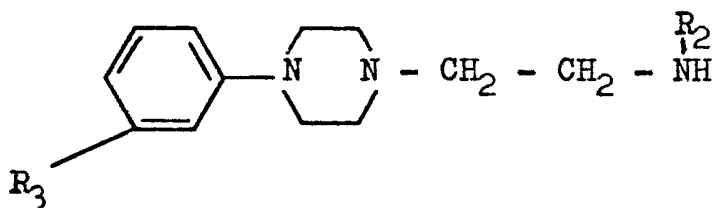
bei der R_3 die im Punkt 1 angegebene Bedeutung besitzt mit einer Verbindung der Formel



worin R_1 und R_2 die im Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt wird.

12. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel 3, in der T Schwefel bedeutet, durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung in der T Sauerstoff bedeutet mit Phosphorpentoxyd hergestellt wird.

13. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel 3, in der T Schwefel ist, durch Reaktion einer Verbindung der Formel



5

mit einer Verbindung der Formel



in der R'' eine leicht entfernbare Gruppe darstellt, hergestellt wird.

14. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel 3, in der $m = 1$ ist, durch die Oxidation der entsprechenden Verbindung in der $m = 0$ ist, hergestellt wird.

Hierzu 3 Seiten Formeln

Formelblatt

