

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
186 164

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 295/04

(22) A bejelentés napja: 82. 11. 18. (21) 3703/82

A bejelentés elsőbbsége:

(33) JP

(32) 81. 11. 19.

(31) (56-184478)

(41) (42) Közzététel napja: 83. 10. 28.

(45) A leírás megjelent: 88. 11.30.

Feltaláló(k): (72)

YASUO Itho. HIDEO Kato. EIICHI Koshinaka. NOBUO Ogawa.
SAKAE Kurata. KAGARI Yamagishi. vegyszerek. Fukui. JP

Szabadalmas: (73)

Hokuriku Pharmaceutical Co. Ltd., Fu-
kui. JP

(54) ELJÁRÁS 1-(3,4,5-TRIMETOXI-CINNAMOIL)-4-AMINO-KARBONIL-ETIL-PIPERAZIN- SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

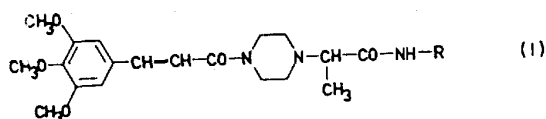
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, ahol R jelentése 1-6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy 5-7 szénatomszámú cikloalkilcsoport. 1-(3,4,5-trimetoxi-cinnamoil)-4-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékok, illetve azok gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói előállítására.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy (a) a (IV) általános képletű 1-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékot, ahol R jelentése a fent megadott, az (V) általános képletű 3,4,5-trimetoxi-cinnamoil-halogeniddel, ahol X jelentése halogénatom, amely lehet klóratom vagy brómatom, reagáltatjuk, vagy

(b) a (VI) képletű 1-(3,4,5-trimetoxi-cinnamoil)-piperazint a (VII) általános képletű, ahol R jelentése a fent megadott, X jelentése halogénatom, ami lehet klóratom vagy brómatom, amino-karbonil-etil-halogeniddel reagáltatjuk bázis savmegkötő jelenlétében.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű 1-(3,4,5-trimetoxi-cinnamoil)-4-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékok és azok gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói kiemelkedően kis toxicitással és igen jó értágító hatással rendelkeznek.



A találmány tárgya eljárás az 1-(3.4.5-trimetoxi-cinnamoil)-4-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazinok és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik — amely vegyületek értágító hatással rendelkeznek — és ezekből készült gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, ahol R jelentése egyenes vagy elágazó lánccú 1—6 szénatomszámú alkilcsoport vagy 5—7 szénatomszámú cikloalkilcsoport, 1-(3.4.5-trimetoxi-cinnamoil)-4-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékok és azok gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói és ezekből készült gyógyszerészeti készítmények előállítására.

Már sok értágító hatású készítményt kidolgoztak, de fennáll a probléma, hogy olyan anyagokat kapjanak, amelyek megnövekedett hatással és kis mellékhatással rendelkeznek.

Például a (II) általános képletű cinepazid (általános név, Merck Index, 9th Edition, 2282) értágító hatású anyag és klinikai kezelésben széles körben alkalmazzák.

Azonban a cinepazid hátrányos tulajdonsága, hogy toxicitása ugyan kicsi, de a gyógyhatása is kicsi.

A (II) képletű cinepazid értágító hatásának növelése érdekében elkészítették a (III) képletű cinpropazidot (általános név USAN és USP Dictionary of Drug Names, 1982, 109. old.). Azt találták, hogy a gyógyszerhatás növekedésével együtt a toxicitás is növekedett. Ennélfogva a vegyület klinikai használata kérdéses.

Széles körű kutatómunka eredményeképpen kimutatták, hogy az (I) általános képletű 1-(3.4.5-trimetoxi-cinnamoil)-4-(amino-karbonil)-szubsztituált piperazin-származékok és azok gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói alacsony toxicitásúak és értágító hatásuk jó, így gyógyszerként kiemelkedően jó eredménnyel alkalmazhatók.

A (I) általános képletben R jelentése lehet metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport, terc-butilcsoport, pentilcsoport, hexilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport vagy hasonló csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek a szokásos módon gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóvá alakíthatók és a szabad bázis kívánt esetben a savaddíciós sóból felszabadítható.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói lehetnek például ásványi savakkal, mint például sósavval, salétromsavval, kénsavval, hidrogénbromiddal, hidrogénjodiddal, foszforsavval és hasonló savakkal vagy szerves savakkal, mint például ecetsavval, malonsavval, fumársavval, citromsavval, oxálsavval, borkósavval, különösen előnyösen malonsavval és fumársavval, képzett savaddíciós sók.

A találmány szerinti eljárásban úgy járunk el, hogy egy (IV) általános képletű, ahol R jelentése a fent megadott, 1-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékot valamely (V) általános képletű 3.4.5-trimetoxi-cinnamoil-halogeniddal, ahol X jelentése halogénatom, különösen klór-atom vagy brómatom, reagáltatunk és így az (I) általános képletű 1-(3.4.5-trimetoxi-cinnamoil)-4-

-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékokat állítjuk elő.

A találmány szerinti eljárás előnyös foganatosítási módja szerint 1 rész (IV) általános képletű 1-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékot reagáltatunk legalább 1 rész, előnyösen 1.2—1.3 rész (V) általános képletű 3.4.5-trimetoxi-cinnamoil-halogeniddal, 1 rész, előnyösen 1.2—1.3 rész bázis, mint savmegkötő jelenlétében, vízmentes, inert szerves oldószerben. A találmány szerinti eljárásban alkalmazható bármely szerves oldószer, amely nem gátolja a reakciót, mint például aceton, éter, tetrahydrofuran, dioxán, benzol, toluol, kloroform és hasonlók.

A találmány szerinti eljárásban savmegkötőszereként alkalmazható bázisok például a trietilamin, a piridin, a káliumkarbonát és hasonlók.

A reakciót szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten előnyösen szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

A (IV) általános képletű, újonnan előállított 1-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékokat, amelyek a fenti szintézis kiindulási anyagai, a későbbiekben leírt eljárás szerint állítjuk elő.

Az (V) általános képletű 3.4.5-trimetoxi-cinnamoil-halogenidet a 3.4.5-trimetoxi-fahéjsav szokásos módszerekkel végzett savhalogenidde történő átalakításával állítjuk elő, előnyösen a felhasználással egyidejűleg.

A találmány szerinti eljárás másik foganatosítási módja szerint úgy járunk el, hogy a (VI) képletű 1-(3.4.5-trimetoxi-cinnamoil)-piperazint a (VII) általános képletű, ahol R jelentése a fent megadott, X jelentése halogénatom, konkrétan klór-atom vagy brómatom, amino-karbamoil-etil-halogeniddal reagáltatjuk, bázis savmegkötőszereként jelenlétében. A találmány szerinti eljárás előnyös foganatosítási módja szerint 1 rész (VI) képletű 1-(3.4.5-trimetoxi-cinnamoil)-piperazint reagáltatunk legalább 1 rész, előnyösen 1.2—1.3 rész, (VII) általános képletű amino-karbonil-etil-halogeniddal, legalább 1 rész, előnyösen 1.2—1.3 rész bázis, mint savmegkötő jelenlétében, vízmentes, inert, szerves oldószerben.

Az eljárásban bármely szerves oldószer alkalmazható oldószerként, amely nem gátolja a reakciót, mint például aceton, etanol, éter, tetrahydrofuran, dioxán, benzol, toluol, kloroform és hasonlók.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható savmegkötők például a trietilamin, a piridin, a káliumkarbonát és hasonlók. A reakciót általában szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten előnyösen az alkalmazott oldószer forráspontján hajtjuk végre.

A (VI) képletű 1-(3.4.5-trimetoxi-cinnamoil)-piperazin kiindulási anyag előállítását a 10282/77 számú japán szabadalmi bejelentésben (OPI) leírták.

A (VII) általános képletű amino-karbonil-etil-halogenidek legtöbbje ugyancsak ismert vegyület és előállítását a Journal of American Chemical Society, 78.6123(1956) közleményben leírták, amin és 2-klór-propionil-klorid reakciójával végzik. Bármely új vegyület is hasonló módon állítható elő minden nehézség nélkül.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet szájon át adagolhatják például pirula vagy tablettá formájában, amelyben szokásos gyógyszerészeti hordozóanyagokkal vagy hatáserősítőkkel, mint talkum, magnéziumsztearát, keményítő, laktóz, zselatin, a számos gumi valamelyike és hasonlók, együtt található. A találmány szerinti eljárással előállított kiszerezési formák, legelőnyösebben a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagot és nem-toxikus gyógyszerészeti hordozóanyagot tartalmazzák. Például szilárd hordozóanyagok lehetnek a laktóz, a magnéziumsztearát, a kalciumsztearát, a keményítő, a terra alba, dikalcium-akácia és hasonlók. Folyékony hordozóanyagok lehetnek például a földimogyoróolaj, a szezámolaj, az olívaolaj, a víz vagy hasonlók. A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok megfelelően adagolhatók ilyen kompozíciók formájában a később megadott dózishatárok betartásával. Ennélfogva számos adagolási módhoz és dozírozáshoz megfelelő széles skálájú gyógyszerészeti forma alkalmazható. Szájon át történő alkalmazás számára a hatóanyag és gyógyszerészeti formái többféle alkalmazási mód és dozírozás esetén is alkalmasak. Szájon át történő adagolás céljára a hatóanyag és a gyógyszerészeti hordozó például granulá, pirula, tablettá, pasztilla, elixír, szirup vagy más folyadék szuszpenzió, illetve emulzióformában, míg nem emésztőrendszeren keresztüli adagolás esetében steril oldat formájában alkalmazható.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyület alkalmazható belső vagy külső adagolással, előnyösen szájon át vagy parenterálisan, előnyösen gyógyszerészeti hordozóanyaggal keverve, például a fenti kiszerezési formák valamelyiként, vagy kapszulába töltve az állati testben kezelt állapot vagy annak szimptomái javítása érdekében. Például a hatóanyagot dóziségségként 10–300 mg, előnyösen 100–200 mg mennyiségben alkalmazhatjuk orális adagolás esetében, míg parenterális adagoláskor általában kevesebb, szokásosan a szájon át adagolt dózis fele, adagolandó. Az alkalmazandó dóziségséget előnyösen az egy nap alkalmazandó dóziségségszámmal, amely jellemző esetben három, adjuk meg. A napi dózis a megadott napi dóziségségszámmal változik. Természetesen a megfelelő klinikai dózis módosítható az állapottól, kortól, a kezelt beteg súlyától függően, mivel a találmány szerinti eljá-

rással előállított hatóanyag hatásossága megnövekedett és ugyanakkor mellékhatása lecsökkent, igen széles változtatásra van lehetőség és így konkrét határértékeket nem adunk. A konkrét dózis, mind dóziségség, mind pedig napi dózis vonatkozásban, az orvosi kezelési elvek szerint állapítandó meg.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű 1-(3,4,5-trimetoxi-cinnamoil)-4-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékok és ezek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói hatásos értágító anyagok és gyógyszerként történő alkalmazásuk kiemelkedően előnyös. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek adonozin potencírozó hatását mutatjuk be az 1. Táblázatban, amely egyben ezek értágító hatásosságát jellemzi. Referenciaként a (II) és (III) képletű hatóanyagokat alkalmaztuk, amelyek szerkezete a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokéhoz hasonló.

Ismert, hogy az adonozin a testben értágító hatást fejt ki (American Journal of Physiology, 204, 317 (1963)) és a találmány szerinti eljárással előállított vegyület erős potencírozó hatást fejt ki az adonozin értágító hatására.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyület potencírozó hatása igen erős, 4–7-szer nagyobb mint a (II) képletű cinepazidé és 2–4-szer nagyobb mint a (III) képletű cinpropazidé.

Hatástani vizsgálat

Ishida és munkatársai (British Journal of Pharmacology, 68, 343 (1980)) módszere szerint egy 300–400 g-os tengerimalac szívét izoláljuk és szervfürdőbe helyezük.

A szív kivezetését jel-átalakítóval kapcsoljuk össze és a kapott feszültséget regisztráljuk egyenlő beosztású skálán. Kumulatíven 1×10^{-8} , 3×10^{-8} , 1×10^{-7} , 3×10^{-7} , 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 3×10^{-5} g/ml adonozint adagolunk és a dózis-válaszgörbét regisztráljuk, ami kimutatja az adonozin hatására a szívösszehúzódásban létrejövő elernyedést.

Hasonló módon felvesszük az adonozin adagolásra adott válaszgörbét 1×10^{-6} g/ml vizsgált vegyület jelenlétében is.

A vizsgált vegyület potencírozó hatását (A) az alábbi összefüggés szerint számítjuk:

$$(A) = \frac{\text{az adonozin koncentráció 50\%-os kontrakcióhatás mellett}}{\text{az adonozin koncentráció a vizsgált vegyület jelenlétében 50\%-os kontrakció-hatás mellett}}$$

1. táblázat – Az adenzin hatásra kifejtett potenciózó hatás

Vizsgált vegyület	Adenzin potenciózó hatás	Potenciózó hatásarány*
1. vegyület	12.9	4.3
2. vegyület	20.3	6.8
3. vegyület	11.8	3.9
4. vegyület	10.4	3.5
1. referencia (cineprazid)	3.0	1.0
2. referencia (cinpropazid)	4.8	1.6

*Az 1. referenciaanyag hatását 1.0 értéknek tekintjük.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen ismertetjük:

1. példa

a) 1-(3,4,5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(etil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

17.19 g 3,4,5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot és 6.78 g trietilamint jeges hűtés közben hozzáadunk 9.54 g 1-[1-(etil-amino-karbonil)-etil]-piperazin 200 ml kloroformban készült oldatához és a kapott oldatot 1 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékhoz benzol és vizes sósavoldat keverékét adjuk, majd rázzuk. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük és a vizes fázist elválasztjuk. A vizes fázist káliumkarbonát segítségével meglúgosítjuk és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos réteget vízzel mossuk, majd megszáritjuk, az oldószert ledesztilláljuk. 17.00 g sárgásbarna kristályt kapunk, amelyet etilacetáttól átkristályosítunk, szintelen pikkelyes kristályos anyagot kapunk.

Op.: 168–169 °C

IRv(KBr)cm⁻¹: 3410 (>NH), 1660 (–CON<).

Elemanalízis a C₂₁H₃₁N₃O₅ képlet alapján

számított: C 62.20; H 7.71; N 10.36;

mért: C 62.02; H 7.80; N 10.48.

b) 1-[1-(Etil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

7.96 g káliumkarbonátot és 7.80 g N-etil-2-klór-propion-savamid 50 ml etanolban készült oldatát adagoljuk 9.92 g piperazin 100 ml etanolban készült oldatához és a kapott elegyet 16 óra hosszat visszafolyatás mellett forraljuk. A reakció befejeződése után az oldhatatlan csapadékot leszűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot vizes sósavoldattal megsavanyítjuk és kloroformmal mossuk. A kapott oldatot azután káliumkarbonáttal meglúgosítjuk és ismét kloroformmal mossuk. A vizes fázist káliumkarbonáttal telítjük és kloroformmal mossuk. A vizes fázist káliumkarbonáttal telítjük és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist megszáritjuk, az oldószert ledesztilláljuk. 9.04 g sárga folyadékot kapunk.

IRv(film)cm⁻¹: 3410 (>NH), 1645 (–CON<).

2. példa

a) 1-(3,4,5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(propil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

5 20.00 g 3,4,5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot és 11.77 ml trietilamint adunk jeges hűtés közben 12.90 g 1-[1-(propil-amino-karbonil)-etil]-piperazin 200 ml kloroformmal készült oldatához és az elegyet másfél órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, a maradékhoz etilacetát és vizes sósav keverékét adjuk és rázzuk. Az oldhatatlan csapadékot leszűrjük, a vizes réteget elválasztjuk. A vizes réteget káliumkarbonáttal meglúgosítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. A kloroformos réteget vízzel mossuk, majd megszáritjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és 22.50 g sárgásbarna kristályt kapunk. Etilacetáttól átkristályosítva szintelen, pikkelyes kristályt kapunk.

20 Op.: 172–173 °C

IRv(KBr)cm⁻¹: 3400 (>NH), 1660 (–CON<).

Elemanalízis a C₂₂H₃₃N₃O₅ képlet alapján

számított: C 62.99; H 7.93; N 10.02;

mért: C 62.93; H 8.08; N 9.88.

25 b) 1-[1-(Propil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

14.53 g káliumkarbonátot és 20.40 g N-propil-2-bróm-propionamid 100 ml etanolban készült oldatát adagoljuk 18.11 g piperazin 200 ml etanolban készült oldatához, majd a kapott elegyet 2 óra hosszat visszafolyatás mellett forraljuk. A reakció befejeződése után az oldhatatlan csapadékot leszűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot vizes sósavval megsavanyítjuk, majd kloroformmal mossuk. A kapott oldatot káliumkarbonáttal meglúgosítjuk és etilacetáttal mossuk. A vizes fázist káliumkarbonáttal telítjük és kloroformmal extraháljuk, majd a kloroformos fázist megszáritjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és 16.50 g sárga folyadékot kapunk.

IRv(film) cm⁻¹: 3430 (>NH), 1650 (–CON<).

3. példa

a) 1-(3,4,5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(izopropil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

50 15.15 g 3,4,5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot és 8.92 ml trietilamint adagolunk jeges hűtés közben 9.80 g 1-[1-(izopropanil-amino-karbonil)-etil]-piperazin 200 ml kloroformban készült oldatához, majd az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a 2. példa a) pontja szerinti eljárással 18.60 g barna kristályos anyagot kapunk. Az anyag etilacetáttól történő átkristályosításával szintelen, pikkelyes anyagot kapunk.

Op.: 186–189 °C

IRv(KBr) cm⁻¹: 3400 (>NH), 1660 (–CON<).

60 Elemanalízis a C₂₃H₃₃N₃O₅ képlet alapján

számított: C 62.99; H 7.93; N 10.02;

mért: C 62.65; H 8.02; N 9.89.

65 b) 1-[1-(Izopropil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

9.70 g káliumkarbonátot és 10.50 g N-izopropil-2-klór-propionamid 70 ml etanolban készült olda-

tát adagoljuk 12.09 g piperazin 100 ml etanolban készült oldatához és a kapott elegyet 14 óra hoztat visszafolytatás mellett forraljuk. Ezután a 2. példa b) eljárása szerint eljárva, 9.80 g halványsárga folyadékot kapunk.

IRv(film) cm^{-1} : 3300 (>NH); 1655 (—CON<).

4. példa

1-(3.4.5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(izopropil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

0.18 g káliumkarbonátot és 0.33 g N-izopropil-2-bróm-propionamid 5 ml etanolban készült oldatát hozzáadjuk 0.40 g 1-(3.4.5-trimetoxi-cinnamoil)-piperazin 5 ml etanollal készült oldatához és a kapott elegyet 15 óra hosszatt visszafolytatás mellett forraljuk. Ezután a 2. példa a) eljárása szerint feldolgozva a reakcióelegyet, 0.22 g halványsárga kristályos anyagot kapunk. Etilacetátból való átkristályosítással színtelen, pikkelyes anyagot kapunk.

Op.: 188–189 °C

A termék megegyezik a 3. példa 2. pontjában kapott anyaggal IR és NMR spektruma szerint.

5. példa

a) 1-(3.4.5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(izobutil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

14.40 g 3.4.5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot adagolunk 9.20 g 1-[1-(izobutil-amino-karbonil)-etil]-piperazin és 5.70 g trietilamin 200 ml kloroformban készült oldatához és a kapott elegyet 1 óra hosszatt szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután a 2. példa a) eljárása szerint feldolgozzuk a reakcióelegyet és így 15.56 g sárgásbarna olajat kapunk. Etilacetátból történő átkristályosításával színtelen, pikkelyes anyagot kapunk.

Op: 171–173 °C

IRv(KBr) cm^{-1} : 3410 (>NH); 1660 (—CON<).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján

számított: C 63.72; H 8.14; N 9.69;

mért: C 63.47; H 8.24; N 9.49.

b) 1-[1-(Izobutil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

1.38 g káliumkarbonátot és 1.63 g N-izobutil-2-klór-propionamid 10 ml etanolban készült oldatát adagoljuk 1.72 g piperazin 15 ml etanolban készült oldatához és az elegyet 23 óra hosszatt visszafolytatás mellett forraljuk. Ezután a 2. példa b) eljárása szerint feldolgozva 1.86 g sárga folyadékot kapunk.

IRv(film) cm^{-1} : 3320 (>NH); 1655 (—CON<).

6. példa

a) 1-(3.4.5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(terc-butil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

0.78 g 3.4.5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot adunk 0.50 g 1-[1-(terc-butil-amino-karbonil)-etil]-piperazin és 0.31 g trietilamin 15 ml kloroformmal készült oldatához és a kapott oldatot 1 óra hosszatt

szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet az 1. példa a) eljárása szerint feldolgozva 0.93 g sárgásbarna kristályt kapunk. Etanolból történő átkristályosítással színtelen, pikkelyes anyagot kapunk.

Op.: 202–203 °C

IRv(KBr) cm^{-1} : 3380 (>NH); 1660 (—CON<).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján

számított: C 63.72; H 8.14; N 9.69;

mért: C 63.65; H 8.22; N 9.55.

b) 1-[1-(terc-Butil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

10.40 g káliumkarbonátot és 12.26 g N-(terc-butil)-2-klór-propionamid 50 ml etanolban készült oldatát adagoljuk 12.90 g piperazin 100 ml etanolban készült oldatához és a kapott elegyet 14.5 óra hosszatt visszafolytatás mellett forraljuk. Ezután a reakcióelegyet a 2. példa b) eljárása szerint feldolgozva, 11.45 g színtelen folyadékot kapunk.

IRv(film) cm^{-1} : 3330 (>NH); 1660 (—CON<).

7. példa

a) 1-(3.4.5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(ciklohexil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

0.64 g 3.4.5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot adunk 0.50 g 1-[1-(ciklohexil-amino-karbonil)-etil]-piperazin és 0.27 g trietilamin 15 ml kloroformban készült oldatához, majd a reakcióelegyet 20 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután az 1. példa a) eljárása szerint feldolgozzuk. 0.79 g sárgásbarna kristályos anyagot kapunk. etilacetátból átkristályosítva színtelen, pikkelyes anyagot kapunk.

Op.: 163–165 °C

IRv(KBr) cm^{-1} : 3390 (>NH); 1655 (—CON<).

Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján

számított: C 65.34; H 8.11; N 9.14;

mért: C 65.39; H 8.19; N 9.19.

b) 1-[1-(Ciklohexil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

0.52 g káliumkarbonátot és 17.59 g N-ciklohexil-2-bróm-propionamid 70 ml etanolban készült oldatát adagoljuk 12.94 g piperazin 100 ml etanolban készült oldatához, majd a reakcióelegyet 3 óra hosszatt visszafolytatás mellett forraljuk. Ezután a 2. példa b) eljárása szerint feldolgozzuk a reakcióelegyet és 13.96 g halványsárga folyadékot kapunk.

IRv(film) cm^{-1} : 3300 (>NH); 1645 (—CON<).

8. példa

a) 1-(3.4.5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(metil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

5.40 g 3.4.5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot adunk szobahőmérsékleten 3.00 g 1-[1-(metil-amino-karbonil)-etil]-piperazin 40 ml kloroformban készült oldatához és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az 1. példa a) eljárása szerint feldolgozzuk és így 3.37 g színtelen kristá-

lyos anyagot kapunk. Etilacetátból átkristályosítva szintelen kristályokat kapunk.

Op: 172–175 °C

IRv(KBr) cm^{-1} : 3280 (>NH); 1645 (–CON<).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján számított: C 61.36; H 7.47; N 10.73;

mért: C 61.19; H 7.16; N 10.63.

b) 1-[1-(Metil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

4.00 g káliumkarbonátot és 3.50 g N-metil-2-klór-propionamid 20 ml etanolban készült oldatát adagoljuk 5.00 g piperazin 40 ml etanolban készült oldatához és a reakcióelegyet 13.5 óra hosszat visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután az 1. példa b) eljárása szerint feldolgozva 3.44 g halványsárga folyadékot kapunk.

IRv(film) cm^{-1} : 3300 (>NH); 1655 (–CON<).

9. példa

a) 1-(3,4,5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(butil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

7.23 g 3,4,5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot adagolunk keverés közben, szobahőmérsékleten 5.00 g 1-[1-(butil-amino-karbonil)-etil]-piperazin 80 ml kloroformban készült oldatához és a kapott elegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az 1. példa a) eljárása szerint feldolgozzuk és 7.22 g halványsárga kristályos anyagot kapunk. Etilacetátból átkristályosítva halványsárga lapokból álló kristályos anyagot kapunk.

Op.: 143.5–144.5 °C

IRv(KBr) cm^{-1} : 3410 (>NH); 1650 (–CON<).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján számított: C 63.72; H 8.14; N 9.69;

mért: C 63.73; H 8.15; N 9.54.

b) 1-[(Butil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

19.40 g káliumkarbonátot és 23.00 g N-butil-2-klór-propionamid 200 ml etanolban készült oldatát adagoljuk 12.10 g piperazinhoz és a kapott oldatot 19.5 óra hosszat visszafolyatás mellett forraljuk. A reakció befejeződése után az oldhatatlan csapadékot leszűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot vizes sósavval megsavanyítjuk és kloroformmal mossuk. A kapott oldatot káliumkarbonáttal meglúgosítjuk és éterrel mossuk. A vizes fázist káliumkarbonáttal telítjük és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos réteget megszáritjuk, az oldószert ledesztilláljuk, 12.00 g sárga folyadékot kapunk.

IRv(film) cm^{-1} : 3330 (>NH); 1660 (–CON<).

10. példa

a) 1-(3,4,5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(szek-butil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

6.80 g 3,4,5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot adagolunk szobahőmérsékleten, keverés közben 4.70 g 1-[1-(szek-butil-amino-karbonil)-etil]-piperazin 50 ml kloroformban készült oldatához és a kapott elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet az 1. példa a) eljárása szerint

feldolgozzuk és 6.80 g halványsárga kristályos anyagot kapunk. Etilacetátból átkristályosítva halványsárga, pikkelyes kristályos anyagot kapunk.

Op.: 165–171 °C

5 IRv(KBr) cm^{-1} : 3260 (>NH); 1640 (–CON<).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján számított: C 63.72; H 8.14; N 9.69;

mért: C 63.62; H 8.34; N 9.86.

10 b) 1-[1-(szek-Butil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

3.80 g káliumkarbonátot és 4.50 g N-(szek-butil)-2-klór-propionamid 20 ml etanolban készült oldatát adagoljuk 4.80 g piperazin 40 ml etanolban készült oldatához és a kapott elegyet 18 óra hosszat visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután a 9. példa b) eljárása szerint feldolgozzuk és így 4,85 g szintelen folyadékot kapunk.

20 IRv(film) cm^{-1} : 3320 (>NH); 1660 (–CON<).

11. példa

a) 1-(3,4,5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(pentil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

5.62 g 3,4,5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot adunk keverés közben szobahőmérsékleten 4,15 g 1-[1-(pentil-amino-karbonil)-etil]-piperazin 60 ml kloroformmal készült oldatához és az elegyet 20 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, etilacetát és vizes sósav keverékét adjuk a maradékhoz és rázzuk. A csapadékot leszűrjük, majd vizes káliumkarbonát oldat és kloroform elegyét adjuk hozzá és rázzuk. A kloroformos réteget elválasztjuk, és így 6.70 g halványsárga lapokból álló kristályt kapunk.

Op: 138–139 °C

35 IRv(KBr) cm^{-1} : 3350 (>NH); 1655 (–CON<).

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ képlet alapján számított: C 64,41; H 8,33; N 9,39;

mért: C 64,41; H 8,55; N 9,21.

45 b) 1-[1-(Pentil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

3,89 g káliumkarbonátot és 5,00 g N-pentil-2-klór-propionamid 50 ml etanolban készült oldatát adagoljuk 4,85 g piperazin 50 ml etanolban készült oldatához és a kapott elegyet 15 óra hosszat visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután az 9. példa b) eljárása szerint feldolgozzuk és 4,35 g halványsárga folyadékot kapunk.

IRv(film) cm^{-1} : 3310 (>NH); 1655 (–CON<).

12. példa

a) 1-(3,4,5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(hexil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

6,39 g 3,4,5-trimetoxi-cinnamoil-kloridot adunk keverés közben, szobahőmérsékleten 5,00 g 1-[1-(hexil-amino-karbonil)-etil]-piperazin 80 ml kloroformmal készült oldatához, majd az elegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékhoz benzol és vizes sósav keverékét adjuk, majd rázzuk. A csapadékot leszűrjük és a szűrlet vizes fázisát

elválasztjuk. A vizes fázist ezután káliumkarbonáttal meglúgosítjuk és kloroformmal extraháljuk. A fenti csapadékot, amit leszűrtünk, vizes káliumkarbonát oldat és kloroform elegyéhez adjuk és rázzuk. A kloroformos réteget elválasztjuk, egyesítjük és extrakcióban kapott réteggel, vízzel mosuk és megszáritjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és így 7,27 g halványsárga kristályt kapunk. Etanolból történő átkristályosítással halványsárga prizmás kristályokat kapunk.

Op.: 119–122 °C

IRv(KBr) cm⁻¹: 3300 (>NH); 1645, 1655 (–CON<).

Elemanalízis a C₂₃H₃₉N₃O₅ képlet alapján számított: C 65,05; H 8,52; N 9,10; mért: C 64,82; H 8,57; N 9,26.

b) 1-[1-(Hexil-amino-karbonil)-etil]-piperazin

9,50 g káliumkarbonátot és 11,90 g piperazint adagolunk 13,20 g N-hexil-2-klór-propionamid 150 ml etanolban készült oldatához és a reakcióelegyet 19 óra hosszat visszafolyatás mellett forraljuk. A reakció befejeződése után az oldhatatlan csapadékot leszűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. Ezután a maradékot vizes sósavoldattal megsavanyítjuk és kloroformmal mossuk. A kapott oldatot nátriumkarbonáttal meglúgosítjuk és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumot megszáritjuk, az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot nitrogén atmoszférában ledesztilláljuk. 8,03 g színtelen folyadékot kapunk.

Op.: 144–146 °C

IRv(film) cm⁻¹: 3310 (>NH); 1655 (–CON<).

13. példa

Egyéb cikloalkil-származékok

A 7. példában leírt eljárás szerint előállítottuk a megfelelő ciklopentil-, és ciklopentil-származékokat is, a megfelelő 1-[1-(cikloalkil-amino-karbonil)-etil]-piperazin szubsztitúciójával. Az ilyen úton előállított vegyületek az alábbiak:

1-(3,4,5-trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(ciklopentil-amino-karbonil)-etil]-piperazin;

1-(3,4,5-trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(cikloheptil-amino-karbonil)-etil]-piperazin;

14. példa

a) 1-(3,4,5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(izopropil-amino-karbonil)-etil]-piperazin-hidroklorid

3 ml 15%-os etanos hidrogén-klorid oldatot adunk 3,00 g 1-(3,4,5-trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-

-(izopropil-amino-karbonil)-etil]-piperazin 5 ml etanolban készült oldatához, amely vegyületet a 3. példa eljárása szerint állítottunk elő. Ezután az oldószert ledesztilláljuk. A kapott maradékhoz izopropanolt adunk és a csapadékot leszűrjük. A csapadék izopropanolból történő átkristályosításával 2,00 g színtelen prizmás kristályos anyagot kapunk.

Op: 208–211 °C (bomlik).

10 Elemanalízis a C₂₂H₃₃N₃O₅·HCl képlet alapján számított: C 57,95; H 7,52; N 9,22; mért: C 58,26; H 7,82; N 8,96.

15. példa

15 a) 1-(3,4,5-Trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(izopropanol-amino-karbonil)-etil]-piperazin-szulfát

20 0,5 g ml cc. kénsavat adunk 1,43 g 1-(3,4,5-trimetoxi-cinnamoil)-4-[1-(izopropil-amino-karbonil)-etil]-piperazin, a 3. példában előállított anyag, 25 ml etanolban készült oldatához. Ezután a 14. példa szerinti eljárással csapadékot kapunk. Ezt izopropanolból átkristályosítva 1,00 g színtelen lapokból álló kristályt kapunk.

25 Op.: 229–232 °C (bomlik).

30 Elemanalízis a C₂₂H₃₃N₃O₅·H₂SO₄ képlet alapján számított: C 51,05; H 6,82; N 8,12; mért: C 51,09; H 6,92; N 8,01.

Szabadalmi igénypont

35 1. Eljárás az (I) általános képletű, ahol R jelentése 1–6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy 5–7 szénatomszámú cikloalkilcsoport, 1-(3,4,5-trimetoxi-cinnamoil)-4-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékok és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

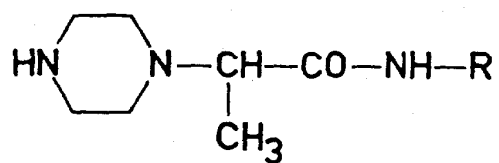
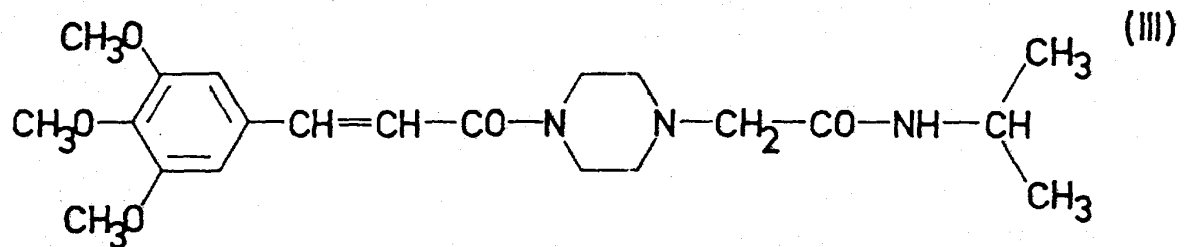
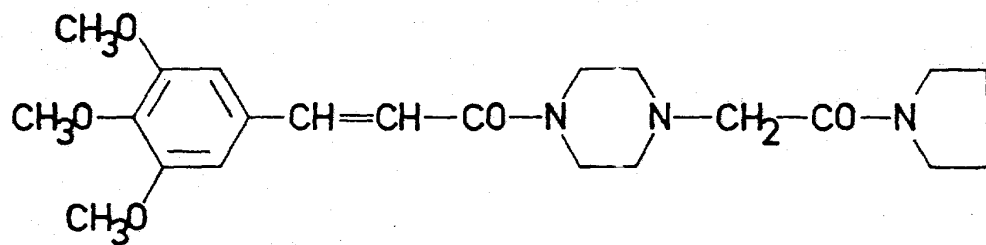
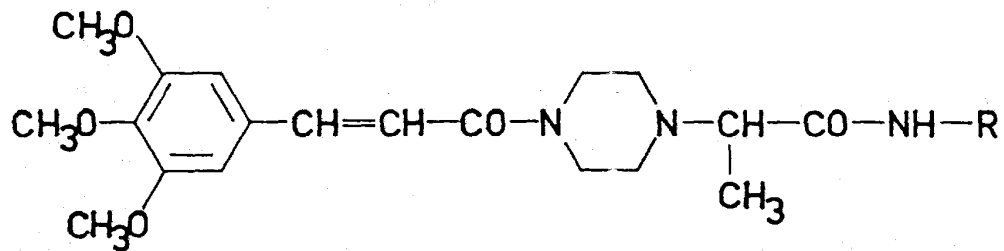
40 a) egy (IV) általános képletű 1-(amino-karbonil-etil)-szubsztituált piperazin-származékot, ahol R jelentése a fent megadott, valamely (V) általános képletű 3,4,5-cinnamoil-halogeniddel, ahol X jelentése halogénatom, amely lehet klóratom vagy brómatom, reagáltatunk, vagy

50 b) egy (VI) általános képletű 1-(3,4,5-trimetoxi-cinnamoil)-piperazint valamely (VII) általános képletű, ahol R jelentése a fent megadott, X jelentése halogénatom, ami lehet klóratom vagy brómatom, amino-karbonil-etil-halogeniddel reagáltatunk bármely savmegkötőszer jelenlétében, majd kívánt esetben a bármely fenti módon előállított I általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk.

2 db ábra

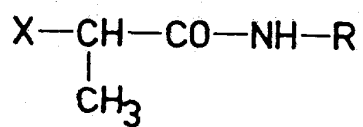
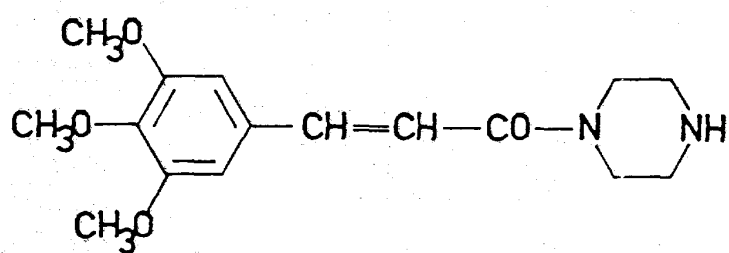
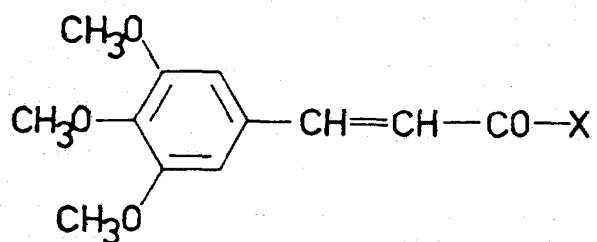
HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO., LTD

2/1



HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO., LTD

2/2



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
88-234 – Szegedi Nyomda