



F1000092058B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****92058**C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 26 09 1994

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 241/04

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	901883
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	12.04.90
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	12.04.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	16.10.90
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.06.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
15.04.89 GB 8908587 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Societe de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.),
51/53, rue du Docteur Blanche, 75016 Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Braquet, Pierre, 8, rue des Suisses, 92380 Garches, France, (FR)
2. Pirotzky, Eduardo, 85 boulevard Pasteur, 75015 Paris, France, (FR)
3. Godfroid, Jean-Jacques, 25 rue des Gatines, 75020 Paris, France, (FR)
4. Heymans, Françoise, 83, boulevard de la Villette, 75010 Paris, France, (FR)

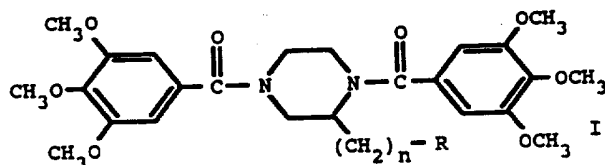
(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien 2-substituoitujen
N,N'-ditrimetoksibentsoyylipiperatsiinien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt verksamma
2-substituerade N,N'-ditrimetoxibensoyylpiperaziner**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

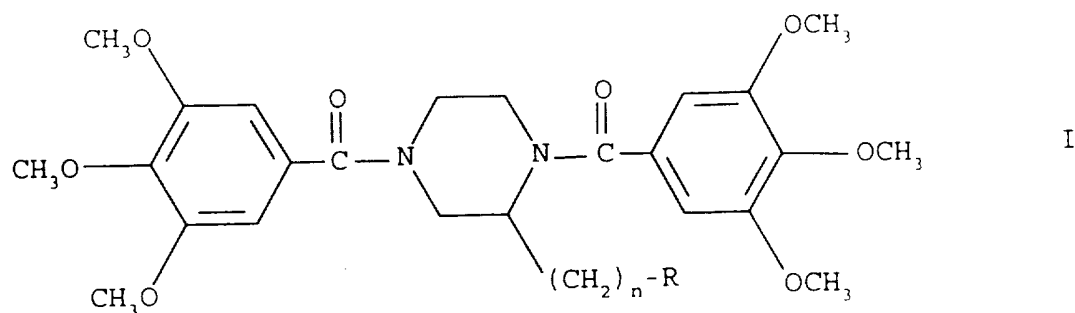
Keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisen
ten piperatsiini johdannaisten valmistami-
seksijossa $-(CH_2)_n-$ on suoraketjuinen tai haa-
roittunut alkyylili, jossa on $n = 1 - n = 20$
hiiltä, ja R edustaa erilaisia substituent-
teja, menetelmän käsittäessä $R-(CH_2)_{n-1}-X$:n
saattamisen reagoimaan pyratsiylinatriumin
kanssa, ja sitten saatavan pyratsiiniyhdis-
teen pelkistämisen vastaavaksi piperatsii-
ni johdannaiseksi ja lopuksi tämän bis-N-
asyloinnin 3,4,5-trimetoksibentsoyylidiori-
dilla.Uppfinningen avser ett förfarande för
framställning av piperazinderivat med den
allmänna formeln I

I

där $-(CH_2)_n-$ är en rakkedjig eller förgre-
nad alkyl med $n = 1 - n = 20$ kolatomer, och
R representerar olika substituentter, vilket
förfarande omfattar omsättning av
 $R-(CH_2)_{n-1}-X$ med pyratsiylinatrium, sedan
reducering av den resulterande pyrazinföre-
ningen till motsvarande piperazinderivat
och till slut bis-N-acylering av det samma
med 3,4,5-trimetoxibensoyylidoriid.

Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien 2-substituoitujen N,N'-ditrimetoksibentsoyylipiperatsiinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt verksamma 2-substituerade N,N'-ditrimetoxibensoyylpiperaziner

Tämä keksintö koskee menetelmää yleisen kaavan I mukaisten terapeuttisesti vaikuttavien piperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi



jossa

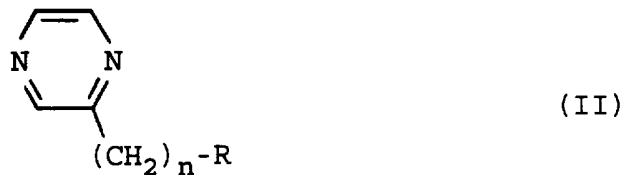
$-(CH_2)_n-$ on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on $n = 1 - 20$, ja R on vety, haaroittunut C_1-C_4 -alkyyli, C_5-C_{10} -sykloalkyyli, fenyyliryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai useammalla kloorilla, metyyllillä tai metoksilla, tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_3-C_{11} -alkenyyliryhmä.

EP-patenttijulkaisussa 284359 on esitetty 1,4-substituoidut piperatsiinit, joissa on 3,4,5-(trimetoksi)bentsoyyliryhmä, mutta vain 1 substituentista on 3,4,5-(trimetoksi)bentsoyyliryhmä, muiden ollessa kondensoituja polysyklisiä karbonyyliryhmiä.

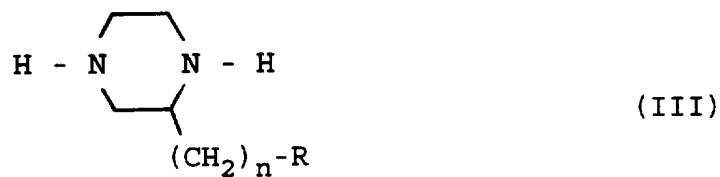
Tämä keksintö koskee 1,2,4-substituoituja piperatsiiniyhdisteitä, jotka on 1,4-bis-substituoitu 3,4,5-(trimetoksi)bentsoyyliryhmillä. Tämä uusien piperatsiinijohdannaisten sarja valmistetaan muutamalla vaiheella, ja niillä on suurempi farmaseuttinen aktiivisuus kuin tekniikan tason 1,4-substituoiduilla piperatsiineilla. Keksinnön mukaiseen valmistusmenetelmään liittyy yleisen kaavan $R-(CH_2)_{n-1}-X$ mukaisen yhdisteen, jossa R ja n ovat edellä määritellyt ja X on bromi tai kloori, saattaminen reagoimaan pyratsyylimetyylinatriumin kanssa. Pyratsyylimetyylinatrium voidaan valmistaa metyyli-pyratsiininista ja natriumamidista neste-

ammoniakissa. Reaktio suoritetaan sopivasti nesteammoniakki/dietyylieetteri-seoksessa -50°C :ssa (hiilihappojäähdytys).

Muodostuva yleisen kaavan II mukainen substituoitu metyyli-pyratsiini



pelkistetään sitten joko vedyllä palladium/hiili-katalyysaattorilla (10-%) (etanolissa) tai natriumilla etanolissa (viimeksi mainitun ollessa edullinen, kun R on substituoimaton), jolloin saadaan yleisen kaavan III mukainen substituoitu piperatsiini



josta saadaan asylointikäsitelyllä 3,4,5-trimetoksi-bentsoyylikloridilla bentseenissä trietyyliamiinin läsnäollessa huoneen lämpötilassa yleisen kaavan I mukainen lopputuote.

Esimerkki 1

N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-oktylipiperatsiini

R = N, n = 8

Vaihe a

n-oktylipyratsiinin valmistus

(kaavan II mukainen yhdiste, jossa R = H ja n = 8)

15,6 g:n (0,4 mol) natriumamidia 400 ml:ssa vedetöntä nesteammoniakkiä, joka oli jäädytetty -50°C :een, lisättiin 37,6 g (0,4 mol) metyyli-pyratsiinia. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa puoli tuntia.

Sitten lisättiin 20 min aikana n-heptyylibromidia (35,8 g, 0,2 mol), joka oli laimennettu samalla tilavuudella vedetöntä dietyylieetteriä, ja seosta sekoitettiin vielä 1 h. Reaktio sammutettiin lisäämällä 25 g kiinteää ammoniumkloridia, ja ammoniakki korvattiin dietyylieetterillä. Seosta kuumennettiin, kunnes dietyyliesteri juuri alkoi refluksoitua, ja kaadettiin sitten jäähän, säädettiin pH vahvasti happamaan arvoon lisäämällä konzentroitua HCl:ää, ja uutettiin dietyylieetterillä. Sitten vesikerroksen pH-arvo säädettiin emäksiseksi lisäämällä NaOH:ta, ja uutettiin CHCl_3 :lla.

MgSO_4 :llä kuivauksen ja suodatuksen jälkeen saatiin orgaanisen kerroksen haihdutuksella jäännös, joka kromatografoitiin silikaagelipylväällä käyttäen eluenttina dietyylieetteri/petrolieetteriä (15:85, tilavuus:tilavuus).

Kaavan II mukainen otsikkoyhdiste (33,4 g, saanto 87 %) saatiin vaaleankeltaisena nesteenä.

IR [(kalvo): 3050 (aromaattinen C-H), 2940, 2860 (C-H), 1580, 1525 (aromaattinen rengas) cm^{-1}].

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 8,5 (leveä s, 3H, aromaattinen H), 2,75 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=N}$), 1,7 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-C=N}$), 1,25 (leveä s, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 0,8 (t, 3H, CH_3).

Vaihe b

2-n-oktyylipiperatsiinin valmistus

(kaavan III mukainen yhdiste, jossa R = H ja n = 8).

Liuosta, jossa oli 3,4 g (20 mmol) edellä vaiheessa (a) valmistettua kaavan II mukaista yhdistettä ja 50 mg Pd (10 %)/hiiltä 100 ml:ssa etanolia, käsiteltiin H_2 :lla paineessa 280 kPa sekoittaen 3 h huoneen lämpötilassa. Suodatuksen ja etanolin haihdutuksen jälkeen otsikkoyhdiste saatiin 100 % saannolla hyvin hygroskooppisena kiinteänä aineena.

IR (parafiiniöljyssä): 3240 (N-H), 2920, 2850 (C-H) cm^{-1} .

Vaihe cN,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsyyli)-2-n-oktyylipiperatsiinin valmistus

(kaavan I mukainen yhdiste, jossa R = H ja n = 8)

Liuosta, jossa oli 3 g (15 mmol) edellä vaiheessa (b) valmistettua kaavan III mukaista yhdistettä 30 ml:ssa kuivaa bentseeniä ja 1,5 ml (C₂H₅)₃N:ää, lisättiin tipoitain liuokseen, jossa oli 7,6 g (33 mmol) 3,4,5-trimetoksibentsoylikloridia 30 ml:ssa kuivaa bentseeniä. Seosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Sitten ylimääräinen asyylikloridi hajotettiin lisäämällä 2 ml etanolia sekoittaen vielä 1 h huoneen lämpötilassa. Lisättiin H₂O:ta, ja orgaaninen kerros pestiin 5 % NaHCO₃-liuoksella, sitten H₂O:lla.

MgSO₄:llä kuivauksen ja liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin puhdistamalla silikageelillä kromatografoiden käyttäen CHCl₃:a ja sitten MeOH/CHCl₃:a (0,5:99,5, tilavuus/tilavuus) 6,5 g (saanto 74 %) otsikkohdistettää valkoisina kiteinä; Sp. 174°C.

IR (parafiiniöljyssä): 2930, 2850 (C-H), 1625 (C=O), 1585 (Ar C-C) cm⁻¹.

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 6,56 (s, 4H, Ar H), 4,62 - 3,87 (m, 4H, CH₂NCO), 3,81 (leveä s, 18H, CH₂O), 3,4 - 2,7 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 1,73 - 1,4 (m, 2H, RCH₂-C-NCO), 1,16 (leveä s, 12H, (CH₂)₆), 0,8 (t, 3H, CH₃).

Esimerkki 2N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyl)-2-(3",3"-dimetyyli)-butyylipiperatsiini

R = -C(CH₃)₃, n = 2

Vaihe a

(3,3-dimetyyli)butyylipyratsiinin valmistus

(kaavan II mukainen yhdiste, jossa R = H, n = 6 ja

-(CH₂)₆H = -(CH₂)₂C(CH₃)₃)

Edeten kuten esimerkin 1 vaiheessa (a), mutta lähtien n-heptyylibromidin sijasta neopentylibromidista saatiin otsikkoyhdiste nesteenä.

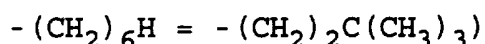
IR (kalvo): 3050 (aromaattinen C-H), 2940, 2860 (C-H), 1580, 1525 (aromaattinen rengas) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 8,43 (leveä s, 3H, aromaattinen H), 2,73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C} = \text{N}$), 1,55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-C} = \text{N}$), 0,92 (s, 3H, CH_3).

Vaihe b

2-(3',3'-dimetyyli)butyyli-pyratsiinin valmistus

(kaavan III mukainen yhdiste, jossa R = H, n = 6 ja

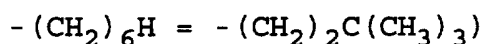


Liuokseen, jossa oli 6,52 g (40 mmol) edellä vaiheessa (a) valmistettua kaavan II mukaista yhdistettä 200 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisättiin pienissä erissä 9,2 g (44 mmol) natrium 1 h aikana, ja seosta sekoitettiin vielä 1 h. Sitten seos kaadettiin jäähän, uutettiin CHCl_3 :lla, pestiin vedellä ja kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Liuottimen haihuttamisella saatiin raakajäännös, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe c

N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-(3",3"-dimetyyli)-butyyli-piperatsiinin valmistus

(kaavan I mukainen yhdiste, jossa R = H, n = 6 ja



Tämä vaihe suoritettiin, kuten esimerkin 1 vaihe (c). Otsikkoyhdiste saatiin vahana.

IR (kalvo): 2930, 2850 (C-H), 1625 (C=O), 1585 (Ar C-C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 6,58 (d, 4H, Ar H), 4,5 - 3,95 (m, 2H, CH_2NCO), 3,81 (s, 18H, CH_3O), 3,37 - 2,65 (m, 5H, CH_2NCO ja CHNCO), 1,57 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$), 1,31 - 1,00 (m, 2H, CH_2CMe_3), 0,83 (s, 9H, CH_3).

Esimerkki 3N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-metyylipiperatsiini

R = H, n = 1

Vaiheet a ja b

Kaupallinen 2-metyylipiperatsiini

Vaihe c

Edeten kuten esimerkin 1 vaiheessa (c), otsikkoyhdiste saatiin valkoisena jauheena, 176 - 177°C.

IR (parafiiniöljyssä): sama, kuin esimerkissä 1.

 $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 6,65 (d, 4H, Ar H),
4,60 - 4,12 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,77 (leveä s, 18H, CH_3O),
3,57 - 2,75 (m, 4H, CH_2NCO), 1,27 (d, 3H, CH_3).Esimerkki 4N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-pentyylipiperatsiini

Edeten esimerkin 1 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptyyllibromidin sijasta n-butyyllibromidista otsikkoyhdiste saatiin valkoisina kiteinä; Sp. 139 - 140°C.

IR (parafiiniöljyssä): 2925, 2850 (C-H), 1620, (C=O), 1580
(Ar C=C) cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 6,53 (d, 4H, Ar H),
4,48 - 3,92 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,81 (leveä s, 18H, CH_3O),
3,6 - 2,68 (m, 4H, CH_2NCO), 1,75 - 1,37 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$),
1,12 (leveä s, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 0,77 (t, 3H, CH_3).

Esimerkki 5N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-pentadekyylipiperatsiini

R = H, n = 15

Edeten esimerkin 1 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptyylibromidin sijasta n-tetradekanyylibromidista saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena; Sp. 68°C.

IR (parafiiniöljyssä): sama kuin esimerkissä 1 kuvatulla yhdisteellä.

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 6,56 (d, 4H, Ar H), 4,47 - 3,90 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,80 (leveä s, 18H, CH₃O), 3,40 - 2,87 (m, 4H, CH₂NCO), 1,85 - 1,40 (m, 2H, CH₂-C-NCO), 1,17 (leveä s, 26H, (CH₂)₁₃), 0,82 (t, 3H, CH₃).

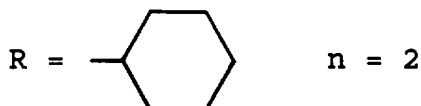
Esimerkki 6N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-nonadekyylipiperatsiini

R = H, n = 19

Edeten esimerkin 1 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptyylibromidin sijasta n-oktadekyylibromidista saatiin valkoisena jauheena; Sp. 76°C.

IR (parafiiniöljyssä): sama kuin esimerkissä 1 kuvatulla yhdisteellä.


¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 6,51 (d, 4H, Ar H), 4,61 - 4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,85 (leveä s, 18H, CH₃O), 3,45 - 2,90 (m, 4H, CH₂NCO), 1,85 - 1,47 (m, 2H, CH₂-C-NCO), 1,22 (leveä s, 34H, (CH₂)₁₇), 0,83 (t, 3H, CH₃).

Esimerkki 7N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-(sykloheksyylietyyli)piperatsiini

Edeten esimerkin 1 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptylibromidin sijasta sykloheksyyylimetyyli-bromidista; otsikkoyhdiste saatiin valkoisena jauheena; Sp. 123 - 125°C.

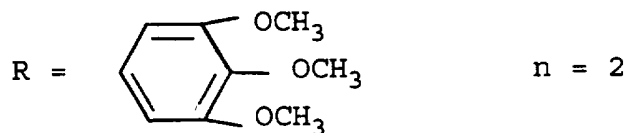
IR: sama kuin esimerkissä 1

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 6,52 (d, 4H, Ar H), 4,60 - 4,10 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,80 (leveä s, 18H, CH_3O), 3,50 - 2,77 (m, 4H, CH_2NCO), 1,84 - 1,40 (m, 3H,

$\text{CH}_2\text{-C-NCO}$ + CH , 1,22 (leveä s, 12H-sykloheksyyli + sykloheksyylin CH_2).

Esimerkki 8

N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-(3,4,5-(trimetoksi)fenetyyli)piperatsiini



Edeten esimerkin 2 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptylibromidin sijasta 3,4,5-(trimetoksi)-bentsyylikloridista otsikkoyhdiste saatiin valkoisina kiteinä; Sp. 117 - 121°C.

IR (parafiiniöljyssä): 3060, 3015, 3000 (aromaattinen C-H), 2940, 2860 (C-H), 1630 (C=O), 1585 (Ar C=C) cm^{-1}

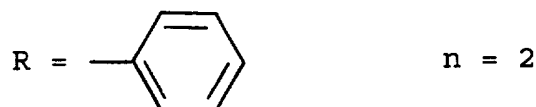
$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 6,60 (leveä s, 6H, Ar H), 4,60 - 4,12 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,80 (leveä s, 27H, CH_3O), 3,50 - 2,40 (m, 6H, CH_2NCO + $\text{CH}_2\text{O}(\text{OMe})_2$), 1,70 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

Esimerkki 9N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-(bentsyyli)piperatsiini

Edeten esimerkin 1 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptyylibromidin sijasta fenyylibromidista; otsikkoyhdiste saatiin valkoisena jauheena; Sp. 168 - 170°C.

IR: sama kuin esimerkissä 8.

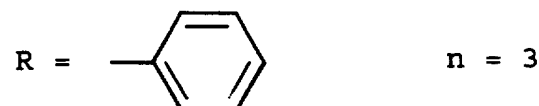
¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 7,24 (leveä s, 5H, C₆H₅), 6,55 (d, 4H, trimetoksifenyylin Ar H), 4,58 - 4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,80 (leveä s, 18H, CH₃O), 3,50 - 2,72 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂∅),

Esimerkki 10N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-(fenetyyli)piperatsiini

Edeten esimerkin 2 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptyylibromidin sijasta bentsyylibromidista; otsikkoyhdiste saatiin valkoisena jauheena; Sp. 153 - 156°C.

IR: sama kuin esimerkissä 8.

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm: 7,25 (leveä s, 5H, C₆H₅), 6,58 (d, 4H, trimetoksifenyylin Ar H), 4,60 - 4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,80 (leveä s, 18H, CH₃O), 3,50 - 2,70 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂∅), 2,03 (m, 2H, CH₂-C-NCO).

Esimerkki 11N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-(fenyyli-n-propyyli)piperatsiini

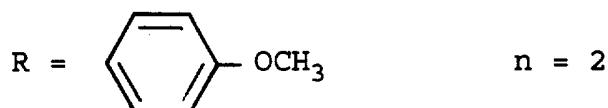
Edeten esimerkin 2 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptyylibromidin sijasta (fenetyyli)bromidista; otsikkoyhdiste saatiin kiteinä; Sp. 133 - 135°C.

IR: sama kuin esimerkissä 8.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 7,22 (leveä s, 5H, C_6H_5), 6,55 (d, 4H, trimetoksifenyylin Ar H), 4,56 - 4,10 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CHNCO}$), 3,78 (leveä s, 18H, CH_3O), 3,47 - 2,70 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CH}_2\text{O}$), 1,80 - 1,45 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO} + \text{CH}_2\text{-C-O}$).

Esimerkki 12

N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-(p-(metoksi)fenetyyli)piperatsiini



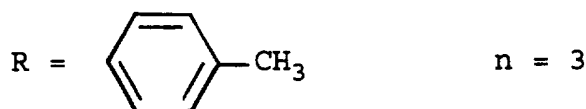
Edeten esimerkin 2 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptyylibromidin sijasta p-(metoksi)bentsyylikloridista; otsikkoyhdiste saatiin kiteinä; Sp. 99 - 103°C.

IR: sama kuin esimerkissä 8.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 7,09 (d, 2H, ortomonometoksifenyylin Ar H), 6,80 (d, 2H, metamonometoksifenyylin Ar H), 6,60 (d, 4H, trimetoksibentsoyylin Ar H), 4,60 - 4,08 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CHNCO}$), 3,78 (leveä s, 21H, CH_3O), 3,45 - 2,60 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CH}_2\text{O}$), 1,92 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

Esimerkki 13

N,N'-bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-(p-(metyyli)fenyyli)lipropyyli)piperatsiini



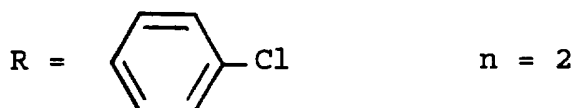
Edeten esimerkin 2 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptyylibromidin sijasta p-(metyyli)fenetyyli-bromidista; otsikkoyhdiste saatiin valkoisina kiteinä; Sp. 83 - 85°C.

IR: sama kuin esimerkissä 8.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 7,10 (s, 4H, metyylyfenyylin Ar H), 6,58 (d, 4H, trimetoksibentsoylin Ar H), 4,55 - 4,12 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,80 (leveä s, 18H, CH_3O), 3,45 - 2,68 (m, 6H, CH_2NCO + CH_2OMe), 2,33 (s, 3H, CH_3O), 1,82 - 1,44 (m, 4H $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$ + $\text{CH}_2\text{-C-OMe}$).

Esimerkki 14

N,N' -bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyli)-2-n-(p-(kloori)fenetyyli)piperatsiini



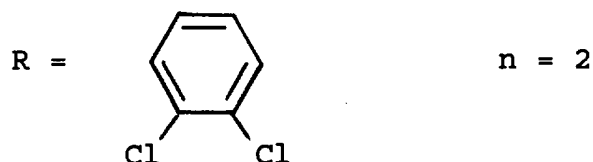
Edeten esimerkin 2 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien 4-klooribentsyylikloridista otsikkoyhdiste saatiin kiteinä; Sp. 92 - 93°C.

IR: sama kuin esimerkissä 8.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 7,38 (s, 4H, p-kloorifenyylin Ar H), 6,60 (d, 4H, trimetoksifenyylin Ar H), 4,60 - 4,10 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,78 (leveä s, 18H, CH_3O), 3,52 - 2,65 (m, 6H, CH_2NCO + CH_2OCl), 2,0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

Esimerkki 15

N,N' -bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyli)-2-n-(2,3-(dikloori)fenetyyli)piperatsiini



Edeten esimerkin 2 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptyylibromidin sijasta 2,3-(dikloori)bentsyylibromidista; otsikkoyhdiste saatiin kiteinä; Sp. 108 - 110°C.

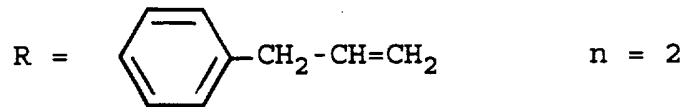
IR (parafiiniöljyssä): sama kuin esimerkissä 8.

⋮

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 7,38 (s, 3H, C_6H_3), 6,60 (d, 4H, trimetoksifenyylin Ar H), 4,55 - 4,12 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CHNCO}$), 3,82 (leveä s, 18H, CH_3O), 3,55 - 2,65 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CH}_2\text{OCl}_2$), 2,03 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

Esimerkki 16

N,N' -bis-(3',4',5'-trimetoksibentsoyyli)-2-n-(p-(allyyli)fenetyyli)piperatsiini



Edeten esimerkin 1 vaiheissa (a), (b) ja (c) kuvatulla tavalla, mutta lähtien n-heptyylibromidin sijasta p-(allyyli)bentsyylibromidista; otsikkoyhdiste saatiin valkoisena jauheena; Sp. 111 - 114°C.

IR (parafiiniöljyssä): 3080 (=C-H), 3060, 3030, 3000 (Ar C-H), 1640 (C=O ja C=C), 1585 (Ar C=C) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm: 7,12 (s, 4H, C_6H_4), 6,58 (d, 4H, trimetoksifenyylin Ar H), 5,94 (m, 1H, CH=), 5,05 (m, 2H, = CH_2), 4,50 - 4,10 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CHNCO}$), 3,81 (leveä s, 18H, CH_3O), 3,50 - 2,63 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CH}_2\text{OCH}_2$), 2,0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

TOKSIKOLOGIA

Keksinnön mukaisia yhdisteitä annettiin hiirille akuutin LD_{50} -arvon määrittämiseksi. LD_{50} oli kaikilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä yli 600 mg/kg.

FARMAKOLOGIA

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttinen kiinnostavuus todistettiin seuraavilla farmaseuttisilla kokeilla:

1. - Verihiutaleiden aggregoitumisen esto Uuden Seelannin kanneilla

Tämän keksinnön mukaisilla johdannaisilla ilmeni kiinnostava PAF-antagonistinen aktiivisuus verihiutaleiden aggregoitumiseen nähden, joka aggregoituminen oli indusoitu 2,5 nm:lla PAF:ia verihiutalerikkaassa plasmassa (PRP) Born'in menetelmän mukaisesti.

Tämä aktiivisuus osoitettiin sitoutumistutkimuksilla kanin verihiutalehomogenaatilla. Tässä valmisteessa nämä johdannaiset todella inhiboivat ³[H]-PAF:n spesifisen sitoutumisen, kun ne taas ovat ilman merkittävää tehoa sopivien ligandien sitoutumisessa kudoshomogenaateilla, joissa on runsaasti bentsodiatsepiini- (keskus- ja ääreis-), histamiini- (H₁ ja H₂) ja adrenergisiä (α₁, α₂, β₂, β₃) reseptoreita, angiotensiini II:een tai ANF:ään. Tämän vuoksi niiden affiniteetti on PAF-reseptoreille ominainen.

Kokeet suoritettiin Uuden Seelannin kanien plasman verihiutaleilla.

Otettiin verinäytteet korvavaltimosta ja lisättiin sitraattipuskuriin (3,8 %; pH 7,4); verta sentrifugoitiin edelleen 15 min nopeudella 1200 r/min.

: Testattava näyte valmistettiin DMSO:hon, lisättiin sitten 1 min ajaksi verihiutalerikkaaseen plasmaan, ja lisättiin sitten 2,5 nm annos PAF:ia.

Määritys suoritettiin Cronolog Coultronics-laitteella, joka määrittää transmissio-%-osuuden, joka vastaa huipun maksimikorkeutta ennen desaggregoitumista.

Lasketaan eston vaihtelun %-osuus suhteessa transmissio-%:iin (kontrolli: puhdas DMSO).

: Tämä menetelmä kuvataan yksityiskohtaisesti julkaisussa

Laboratory Investigations, vol. 41, no. 3, s. 275, 1979, Jean-Pierre Cazenave, Dr. Med. Jacques Benveniste, Dr. Med., ja J. Fraser Mustard, M.D., "Aggregation of rabbits platelets by platelet-activating factor is independent of the release reaction and the arachidonate pathway and inhibited by membrane-active drugs".

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

ESIMERKIT	AGGREGOITUMINEN	SITOUTUMINEN
	IC ₅₀ (Mol)	IC ₅₀ (Mol)
1	1,2 10 ⁻⁷	6,2 10 ⁻⁸
2	7,1 10 ⁻⁷	2,5 10 ⁻⁷
3	5,6 10 ⁻⁷	6,7 10 ⁻⁷
4	1,9 10 ⁻⁷	3,2 10 ⁻⁸
5	5,8 10 ⁻⁶	6,3 10 ⁻⁶
6	2,4 10 ⁻⁶	4,7 10 ⁻⁶
7	4,3 10 ⁻⁷	7,4 10 ⁻⁷
8	7,1 10 ⁻⁸	3,8 10 ⁻⁸
9	4,1 10 ⁻⁷	7,3 10 ⁻⁷
10	5,4 10 ⁻⁶	4,1 10 ⁻⁶
11	1,1 10 ⁻⁸	3,1 10 ⁻⁸
12	6,2 10 ⁻⁸	6,0 10 ⁻⁸
13	3,5 10 ⁻⁷	1,4 10 ⁻⁷
14	1,7 10 ⁻⁷	4,5 10 ⁻⁷
15	3,7 10 ⁻⁷	6,8 10 ⁻⁷
16	2,9 10 ⁻⁷	5,3 10 ⁻⁷

2. - Passiivinen ihoanafylaksia (rotilla)

Tämän keksinnön mukaiset johdannaiset antagonisoivat rotilla annettaessa annoksina 6,5 ja 12,5 mg/kg vatsaontelonsisäisesti merkittävästi annoksesta riippuvasti passiivista anafylaksia-reaktiota (paikallinen herkistyminen, joka indusoidaan injisoi-malla homologista IgE-rikasta immuuniseerumia, ja sitten välit-tömällä liikaherkistysreaktiolla antigeenin systeemisellä injek-tiolla). Tämä suojaava aktiivisuus saatiin samalla oraalisesti

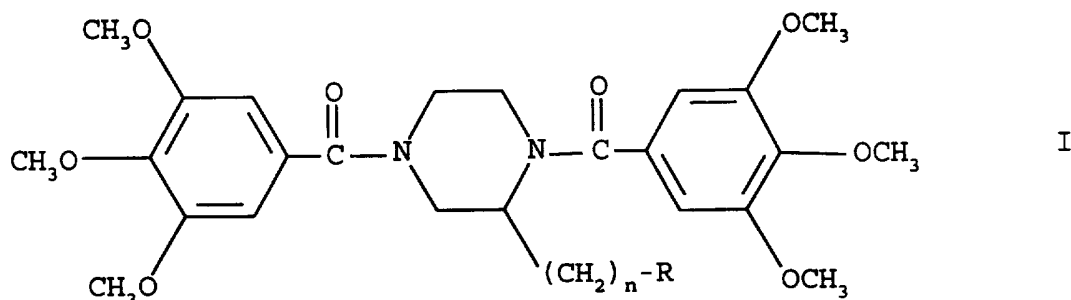
25 mg/kg mitä hyvänsä keksinnön mukaisista yhdisteistä (suojan vaihdellessa välillä 39 ja 83 % yhdisteen mukaan).

3. - Immuuni keuhkoputken kuoristus marsuilla

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteistä tutkittiin myös immuunissa keuhkoputkien kouristuksessa, joka indusoitiin antigeenin injisoinnilla marsuun, joka oli herkistetty injisoimalla IgE-pitoista heterologista immuuniseerumia. Oraalinen annos 25 mg/kg mitä hyvänsä yhdisteistä vähentää tämän keuhkoputkenkouristuksen 15 - 49 %:iin, ja laskimonsisäinen annos 5 mg/kg 25 - 53 %:iin yhdisteen mukaan.

Patenttivaatimus

Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten terapeuttisesti vaikuttavien piperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

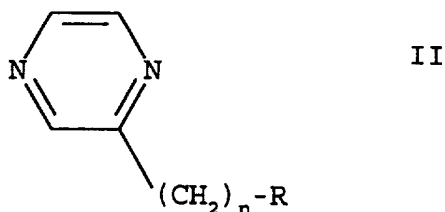


jossa

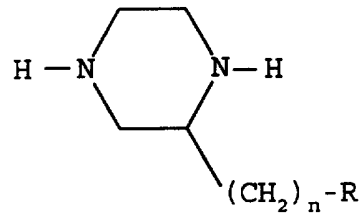
$-(CH_2)_n-$ on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on $n = 1 - 20$, ja R on vety, haaroittunut C_1-C_4 -alkyyli, C_5-C_{10} -sykloalkyyli, fenyyl, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai useammalla kloorilla, metyyllillä tai metoksilla, tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_3-C_{11} -alkenyyl, t u n - n e t t u siitä, että

a) yleisen kaavan $R-(CH_2)_{n-1}-X$ mukainen yhdiste, jossa R ja n ovat edellä määritellyt ja X on bromi tai kloori, saatetaan reagoimaan pyratsyyylimetyylinatriumin kanssa;

b) pelkistetään saatava yleisen kaavan II mukainen substituoitu metyylipyratsiini



joko vedyllä palladium/aktiivihiili-katalysaattorilla (10-%) (etanolissa) tai natriumilla etanolissa, jolloin saadaan yleisen kaavan III mukainen substituoitu piperatsiini



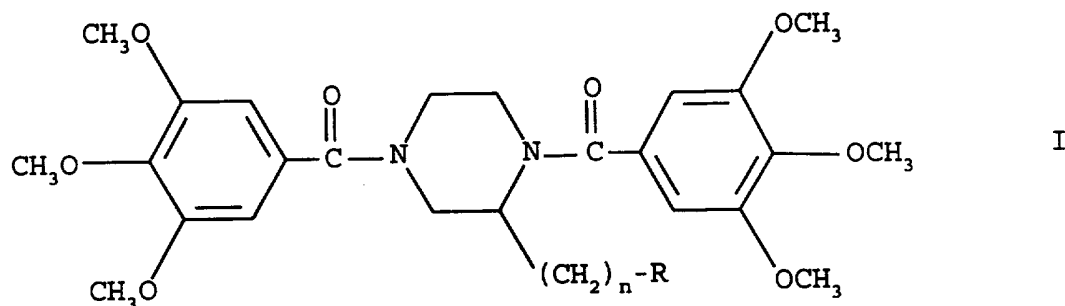
III

ja

c) asyloidaan kaavan III mukainen yhdiste huoneen lämpötilassa 3,4,5-trimetoksibentsoylikloridilla bentseenissä trietyyliamiinin läsnäollessa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt verksamma piperazinderivat med den allmänna formeln I

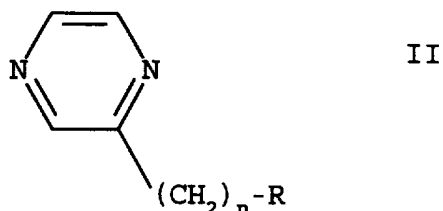


där

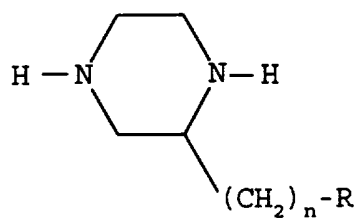
$-(CH_2)_n-$ är rakkedjig eller förgrenad alkyl med $n = 1 - 20$, och R är väte, förgrenad C_1-C_4 -alkyl, C_5-C_{10} -cykloalkyl, fenyl, som kan möjligen vara substituerad med 1 eller flera kloratomer, metyl eller metoxi, eller en rakkedjig eller förgrenad C_3-C_{11} -alkenyl, k ä n n e t e c k n a d därav, att

a) en förening med den allmänna formeln $R-(CH_2)_{n-1}-X$, där R och n är ovan definierade och X är brom eller klor, omsättes med pyrazylmetylnatriumin;

b) det erhållna substituerade metylpyrazinet med den allmänna formeln II



reduceras antingen med väte på palladium/aktivkol-katalysator (10-%) (i etanol) eller med natrium i etanol, varvid det erhålls ett substituerad piperazin med den allmänna formeln III



III

och

c) förening med den allmänna formeln III acyleras vid rumstemperatur med 3,4,5-trimetoxibenzoylchlorid i bensen i närvaro av trietylamin.