
Octrooiraad



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201021**

⑲ NL

- ⑤④ **2-fenoxyalkyl-1,2,4-triazool-3-on verbindingen en derivaten daarvan met antidepressieve werking; werkwijze voor het bereiden daarvan; farmaceutische preparaten; werkwijze voor het behandelen van depressie bij zoogdieren.**
- ⑤① Int.Cl³.: C07D 403/06, A61K 31/495.
- ⑦① Aanvrager: Bristol-Myers Company te New York.
- ⑦④ Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②① Aanvraag Nr. 8201021.
- ②② Ingediend 11 maart 1982.
- ③② Voorrang vanaf 16 maart 1981.
- ③③ Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 244464 .
- ⑥② --

-
- ④③ Ter inzage gelegd 18 oktober 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

2-fenoxyalkyl-1,2,4-triazool-3-on verbindingen en derivaten daarvan met antidepressieve werking; werkwijze voor het bereiden daarvan; farmaceutische preparaten; werkwijze voor het behandelen van depressie bij zoogdieren.

De uitvinding heeft betrekking op 1,2,4-triazool-heterocyclische koolstofverbindingen en op hun bereiding en toepassing. Meer in het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op 2- \lceil 3- \lceil 4-(halogeenfenyl)-1-piperazinyll \lceil propyl \lceil 5-ethyl-4-(fenoxyalkyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-onen, 4- \lceil 3- \lceil 4-(halogeenfenyl)-1-piperazinyll \lceil propyl \lceil 5-ethyl-2,4-dihydro-2-(fenoxyalkyl)-3H-1,2,4-triazool-3-onen, en hun therapeutisch gebruik voor het behandelen van depressie.

In het Amerikaanse octrooischrift 3.857.845 van G.Palazzo wordt de verbinding 1- \lceil 3-(4-meta-chlorofenyl -1-piperazinyll)-propyl \lceil 3,4-diethyl-2-1,2,4-triazoline-5-on met formule 11 beschreven.

Deze verbinding kan ook worden aangeduid als 2- \lceil 3- \lceil 4-(3-chloorfenyl)-1-piperazinyll \lceil propyl \lceil 4,5-diethyl-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on, en wordt in het algemeen aangeduid als etoperidon.

Wat de bruikbaarheid betreft wordt in het bovengenoemde octrooischrift van Palazzo beschreven dat etoperidon farmacologische eigenschappen heeft die typerend zijn voor kalmeringsmiddelen waaronder sedatieve werking, verminderde werkzaamheid ten opzichte van de experimenter en een lagere motoractiviteit. Bovendien worden een hypotensieve en analgetische werkzaamheid vermeld terwijl mogelijk gebruik genoemd wordt als anti-angstmiddel en kalmeringsmiddel in de therapie bij mensen.

In het Amerikaanse octrooischrift 3.381.009 van G.Palazzo et al. worden 1,2,4-triazolo \lceil 4,3-a \lceil pyridinen met formule 12 beschreven, waarin R waterstof of methyl en R' waterstof, alkyl (1 - 4 koolstofatomen), alkoxy (1 - 4 koolstofatomen), of halogeen voorstellen. Opge-
merkt wordt dat de verbindingen een kalmerende werking, een hypoten-

sieve werking, en een analgetische werking vertonen volgens verschillende dierproeven. Met betrekking tot de kalmerende werking, omvat het farmacologische profiel gedragseffecten zoals sedatieve werking, verlaging van de motoractiviteit, hypotonie, door een hoge dosis ge-
5 induceerde non-coördinatie van de spieren en ataxie, alsmede inhibi-
tie van geconditioneerde reflexen in de rat. Volgens dit laatstgenoem-
de octrooischrift tonen gegevens met betrekking tot gedragseffecten,
adrenolytische effecten en antiserotonine-effecten dat de verbindin-
gen meer op de belangrijkste kalmeringsmiddelen zoals chloorpromazine
10 lijken dan op de minder belangrijke kalmeringsmiddelen zoals mepro-
bamaat. De farmacologische eigenschappen van één verbinding in het
bijzonder, 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-1,2,4-
triazolo[4,3-a]pyridine-3(2H)-on, zijn in groter detail beschreven
door Silvestrini et al., International Journal of Neuropharmacology,
15 7, 587 - 599 (1968). De bovengenoemde, algemeen als trazodon bekend
staande verbinding is uitgebreid in de mens onderzocht en wordt ge-
acht wat antidepressieve werking betreft een equivalente werkzaamheid
aan imipramine te hebben, maar met minder neveneffecten (Fabre, et al.,
Current Therapeutic Research, 25, 827 - 834 (1979)).

20 De onderhavige uitvinding heeft in de ruimste zin betrekking
op piperazinylalkyl-1,2,4-triazool-3-onen met formule 1, waarin A
een groep met de formule 13 en B een groep met de formule 14 voor-
stellen, n een geheel getal van 2 - 4 is, R halogeen is, R₁ waterstof,
halogeen of alkoxy voorstelt, alsmede farmaceutisch aanvaardbare zou-
25 ten daarvan. De term "halogeen" omvat hier fluor, jodium en bij voor-
keur broom en chloor. De term "alkoxy" omvat hier groepen met 1 - 4
koolstofatomen zoals methoxy, ethoxy, tert-butoxy en dergelijke.

De farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiesouten zijn die waarin
het anion niet significant bijdraagt aan de toxiciteit of farmacolo-
30 gische werkzaamheid van zout en ze zijn als zodanig de farmacologische
equivalenten van de basen met formule 1. Voor medische toepassing heb-
ben zij in het algemeen de voorkeur. In sommige gevallen hebben ze
fysische eigenschappen waardoor ze meer geschikt zijn voor farmaceuti-
sche samenstellingsdoeleinden, zoals oplosbaarheid, ontbreken van
35 hygroscopisch karakter, comprimeerbaarheid in verband met de vorming

van tabletten en verenigbaarheid met andere ingrediënten waarmee de stof voor farmaceutische doeleinden kan worden toegepast. De zouten worden gemaakt door de base met formule 1 te laten reageren met het gekozen zuur, bij voorkeur door contact in oplossing. Ze kunnen ook
5 worden gemaakt door metathese of behandeling met een ionenuitwisselingshars onder omstandigheden waarbij het anion van één zout van de stof met formule 1 vervangen wordt door een ander anion onder omstandigheden die scheiding van de gewenste verbinding toelaten, b.v. door precipitatie uit oplossing of door extractie in een oplosmiddel, of
10 door elutie uit of retentie op een ionenuitwisselingshars. Farmaceutisch aanvaardbare zuren voor de vorming van zouten van de stoffen met formule 1 omvatten hydrochloride, hydrobromide, hydrojodide, citroenzuur, azijnzuur, benzoëzuur, amandelzuur, fosforzuur, salpeterzuur, slijmzuur, isethionzuur, palmitinezuur, heptaanzuur, en andere.

15 In de meest geprefereerde uitvoeringsvorm verschaft de onderhavige uitvinding de verbindingen met formule 1, waarin R meta-chloro, R₁ waterstof en n het gehele getal 2 voorstellen.

De verbindingen met formule 1 zijn bruikbare farmacologische middelen met psychotropische eigenschappen. In dit opzicht vertonen
20 zij selectieve effecten op het centrale zenuwstelsel, verbonden met antidepressieve werkzaamheid volgens conventionele in vivo proefsystemen zoals onderstaand zijn opgesomd.

<u>Gedragsproef</u>	<u>Referentie</u>
25 onderdrukking van geconditioneerde vermijdings("avoidance")responsie (CAR)	Albert, et al., Pharmacologist, <u>4</u> , 152 (1962)
30 preventie van reserpine ptosis in muizen (antidepressivans)	Niemegeers, Industrial Pharmacology, Vol. 2 - Antidepressants, Ed. door S. Fielding en H. Lal, blz. 73 - 98, Futura, New York, N.Y., (1975)
versterking van alcoholhypnosis in de muis (sedativans)	---

35 In deze proeven werd door 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-4(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on CAR

in de rat onderdrukt en verhinderd, maar niet de reserpineptosis in de muis omgekeerd. Een dergelijke werkzaamheid is karakteristiek voor de meeste klinisch bruikbare antidepressieve middelen. Sedatieve werking is een gebruikelijk neveneffect van antidepressiva. In dit opzigt vertoonde verbinding 1a slechts minimale activiteit in het versterken van de alcoholhypnose in de muis, hetwelk een indicatie is voor een relatief ontbreken van deze nadelige reactie.

Als verdere indicatie van de psychotropische werkzaamheid en specificiteit van de onderhavige verbindingen, kan gebruik worden gemaakt van de tot de stand der techniek behorende in vitro centraal zenuwstelsel receptorbindingmethodiek. Bepaalde verbindingen (gewoonlijk aangeduid als liganden) zijn geïdentificeerd die preferentieel binden aan specifieke plaatsen met hoge affiniteit, gelegen in hersenweefsel dat te maken heeft met psychotropische werkzaamheid of de mogelijkheid van neveneffecten. Inhibitie van de binding van radiolabelede ligande aan dergelijke specifieke plaatsen met hoge affiniteit wordt geacht een maat te zijn voor het vermogen van een verbinding om de overeenkomstige centrale zenuwstelselfunctie te beïnvloeden of neveneffecten te veroorzaken in vivo.

De volgende proeven, evenals andere, kunnen worden gebruikt voor het ontwikkelen van een profiel van de psychotropische werkzaamheid van de onderhavige verbindingen.

<u>Receptorbindinganalyse</u>	<u>Referentie</u>
Dopamine	Burt, et al., Molec. Pharmacol., <u>12</u> , 800 (1976); Science, <u>196</u> , 326 (1977);
	Creese, et al, Science, <u>192</u> , 481 (1976).
Cholinergisch	Yamamura, et al., Proc. Natn. Acad. Sci. USA <u>71</u> 1725 (1974).
<u>Alpha-receptor</u>	Crews, et al., Science <u>202</u> , 322 (1978).
	Rosenblatt, et al., Brain Res. <u>160</u> : 186 (1979). U'Prichard, et al., Science <u>199</u> : 197 (1978). U'Prichard, et al., Molec. Pharmacol. <u>13</u> : 454 (1977).
Serotonine type 2	Peroutka en Snyder, Molec. Pharmacol. <u>16</u> : 687 (1979).

Volgens de voorgaande analyses inhiberen verbindingen met formule 1, waarin R meta-chloro is en R₁ waterstof voorstelt, serotoninebinding en zijn zij betrekkelijk inactief met betrekking tot dopamine-receptorbinding, cholinergische receptorbinding, en alpha-receptorbinding. Laatstgenoemde is bijzonder betekenisvol omdat geneesmiddelen met hoge affiniteit voor alpha-receptoren in verhouding tot serotonine type 2 receptoren waarschijnlijk neveneffecten veroorzaken zoals sedatieve werking en verlaging van de bloeddruk. Derhalve worden de onderhavige verbindingen en in het bijzonder de bovengenoemde meest geprefereerde uitvoeringsvormen geacht verbeterde antidepressiva met minimale mogelijkheden tot neveneffecten te zijn.

Volgens de onderhavige uitvinding worden de 2-piperazinyllalkyl-1,2,4-triazool-3-onen met formule 1 verkregen door een werkwijze, welke een behandeling omvat van een 2-piperazinyllalkyltriazolon met formule 2, waarin R een aan de 2-, 3- of 4-positie van de fenylring gebonden halogeen voorstelt, met een geschikte alkalimetaalbase zoals natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde, natriumcarbonaat of kaliumcarbonaat, onder vorming van een alkalimetaalzout daarvan; en vervolgens een alkylering van het alkalimetaalzout van de verbinding met formule 2 met een fenoxylalkylhalogenide met formule 7 waarin R₁ zoals bovenstaand gedefinieerd is, n een geheel getal van 2 - 4 voorstelt en X halogeen betekent, bij voorkeur chloor of broom, of een geschikte verwijderbare groep zoals sulfaat, fosfaat, tosylaat, mesylaat en dergelijke voorstelt.

Opgemerkt wordt dat formule 2 een tautomeer weergeeft van een verbinding, waarvan een andere tautomere vorm met formule 2' is weergegeven.

De 4-piperazinyllalkyl-1,2,4-triazool-3-onen met formule 1 worden verkregen door een werkwijze, welke de reactie omvat van een 4-piperazinyllalkyltriazolon met formule 2a, waarin R een aan de 2-, 3- of 4-positie van de fenylring gebonden halogeen voorstelt, met een fenoxylalkylhalogenide met formule 7, waarin R₁ zoals bovenstaand gedefinieerd is, n een geheel getal van 2 - 4 voorstelt, en X halogeen betekent, bij voorkeur chloor of broom, of een geschikte verwijderbare groep zoals sulfaat, fosfaat, tosylaat, mesylaat en dergelijke,

in tegenwoordigheid van een geschikte alkalimetaalbase zoals natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde, natriumcarbonaat of kaliumcarbonaat in een reactie inert oplosmiddel zoals xyleen of acetonitrile en dergelijke.

5 Bij het uitvoeren van de bovenstaande reactie worden standaard laboratoriumprocedures toegepast zoals beschreven voor de alkylerings-
trap van de Gabriel-synthese - S. Gabriel, Ber. 20, 2224 (1887). In
het onderhavige geval worden de reactiecomponenten gecombineerd in een
inert reactieoplosmiddel bij temperaturen die variëren van ongeveer
10 50 - 200°C. Acetonitrile en xyleen zijn bijzonder geprefereerde oplos-
middelen voor het uitvoeren van de reactie, maar andere oplosmiddelen
die de reactie of reactiecomponenten niet nadelig beïnvloeden, kunnen
worden toegepast. In dit opzicht zijn oplosmiddelen zoals benzeen,
tolueen, dimethylformamide, n-butanol en dergelijke, geschikt. De re-
15 actieduur varieert in enige mate met het gekozen oplosmiddel en de
temperatuur. Bij voorkeur zijn bij lagere temperaturen lange reactie-
perioden nodig terwijl bij hogere temperaturen de alkylering in een
kortere tijdsperiode voltooid is. In het geval van acetonitrile of
xyleen worden optimale opbrengsten verkregen met een reactieduur van
20 8 - 68 uren.

Een geprefereerde werkwijze voor het bereiden van produkten met
formule 1 omvat een reactie van een piperazinylalkyltriazolon met
formule 2 of 2a, met een fenoxylalkylhalogenide met formule 7 in tegen-
woordigheid van een alkalimetaalcarbonaat zoals kaliumcarbonaat of
25 natriumcarbonaat in acetonitrile.

De 2-piperazinylalkyltriazolontussenprodukten met formule 2
worden bij voorkeur verkregen door hydrazine te alkyleren met een 1-
(halogeenfenyl)-4-(3-halogeenpropyl)piperazine waarbij een 1-(halogeen-
fenyl)-4-(3-hydrazinopropyl)piperazine met formule 3 wordt verkregen,
30 dat vervolgens gecondenseerd wordt met N-ethoxycarbonylthiopropion-
amide ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONHCOOC}_2\text{H}_5$) in een reactie inert oplosmiddel bij ver-
hoogde temperatuur. Alkanolen zoals ethanol zijn bijzonder geprefe-
reerd als oplosmiddelen waarbij de reactie geschikt wordt uitgevoerd
bij de refluxtemperatuur. Andere geschikte oplosmiddelen zijn aceton,
35 acetonitrile, ethylacetaat, dimethylformamide, ethers zoals tetrahydro-

furan en dergelijke.

De 4-piperazinyllalkyltriazolontussenprodukten met formule 2a worden bereid door N-ethoxycarbonylthiopropionamide te verwarmen met hydrazine in ethanol waarbij de triazolonverbinding met formule 4 wordt verkregen, die vervolgens gealkyleerd wordt met een 1-(halogeenfenyl)-4-(3-halogeenpropyl)-piperazine met formule 9, waarin R halogeen is, en X halogeen betekent bij voorkeur chloor of broom, of een geschikte verwerkbare groep zoals sulfaat, fosfaat, tosylaat, mesylaat en dergelijke, in tegenwoordigheid van een geschikte alkalimetaalbase zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, kaliumhydroxyde, natriumhydroxyde en dergelijke, in een reactie inert oplosmiddel. Er worden laboratoriumprocedures en oplosmiddelen (bij voorkeur acetonitrile) die eerder als bruikbaar beschreven zijn voor de alkylering van tussenprodukten met formule 2a met fenoxylalkylhalogeniden met formule 7, gebruikt.

Een andere werkbare procedure voor het bereiden van tussenprodukten met formule 2 en 2a omvat de verwarming van N-ethoxycarbonylthiopropionamide met hydrazine in ethanol onder vorming van de triazolonverbinding met formule 4, die vervolgens gealkyleerd wordt met een 1-(halogeenfenyl)-4-(3-halogeenpropyl)piperazineverbinding in xyleen bij refluxtemperatuur. Vergeleken met de boven beschreven bereiding van tussenprodukten met formule 2, is deze methode niet zo bevredigend omdat het triazolon met formule 4 zonder onderscheid gealkyleerd wordt op de 2- en 4-posities, waardoor lagere opbrengsten van het gewenste piperazinyllalkyltriazolon met formule 2 worden verkregen. Zo geeft b.v. de reactie van triazolon met formule 4 met 1-(3-fenyl)-4-(3-chloropropyl)piperazine in onder terugvloeiakoeling kokend xyleen de volgende verbindingen (geïsoleerd als hydrochloridezouten) als secundaire produkten naast het gewenste piperazinyllalkyltriazolontussenprodukt met formule 2 waarin R meta-chloro voorstelt.

Secundaire produkten

Verbinding met formule 16: 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperazinyll-propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride; Smeltpunt 210 - 212°C (ontl.).

verbinding met formule 17: 2,4-bis-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperazi-
nyl]-propyl]-5-ethyl-2H-1,2,4-triazool-
3(4H)-on hydrochloride; smeltpunt 206 -
208°C (ontl.).

5 waarin A = de groep met formule 15.

Een alternatieve werkwijze voor het bereiden van een verbinding
met formule 1a omvat de condensatie van een 1-(halogeenfenyl)-4-(3-hy-
drazinopropyl)piperazine met formule 3 met een N-fenoxyethyl-N-ethoxy-
carbonylthiopropionamide met formule 5 waarin R₁ zoals boven gedefini-
10 eerd is, en n een geheel getal van 2 - 4 is.

De condensatie wordt uitgevoerd in een geschikt reactie inert
oplosmiddel zoals ethanol zoals eerder beschreven voor de bereiding
van de piperazinylalkyltriazolonen met formule 2. Het tussenprodukt
met formule 5 kan volgens standaardmethoden worden verkregen, b.v.
15 door condensatie van methyldithiopropionaat met een N-(fenoxyalkyl)-
ethylcarbonaat onder basische omstandigheden of alkylering van N-etho-
xycarbonylthiopropionamide met een fenoxyalkylhalogenide met formule
7 in tegenwoordigheid van een alkalimetaalbase.

De bovenstaand beschreven procedures voor de bereiding van de
20 verbindingen met formule 1a vormen een unitaire werkwijze waarbij een
amide met formule 6 waarin R' waterstof is of R₁-fenoxyalkyl met 2 - 4
koolstofatomen voorstelt, wordt gecondenseerd met een 1-(halogeenfe-
nyl)-4-(3-hydrazinopropyl)-piperazine met formule 3 waarin R halogeen
is, in een reactie inert oplosmiddel bij verhoogde temperaturen, waar-
25 bij verbindingen met formule 1 worden verkregen wanneer R' R₁-fenoxy-
alkyl is en verbindingen met formule 2 worden verkregen wanneer R'
waterstof is, en daarna een verbinding met formule 2 wordt gealkyleerd
met een fenoxyalkylhalogenide met formule 7 in tegenwoordigheid van
een alkalimetaalbase. Een weer andere geprefereerde werkwijze voor het
30 bereiden van een verbinding met formule 1a omvat de alkylering van
een fenoxyalkyltriazolon met formule 8 waarin R₁ waterstof, halogeen
of alkoxy is, en n een geheel getal van 2 - 4 voorstelt, met een 1-(ha-
logeenfenyl)-4-(3-halogeenpropyl)piperazine met formule 9, waarin R
halogeen is en X halogeen betekent, bij voorkeur chloor of broom, of
35 een geschikte verwijderbare groep zoals sulfaat, fosfaat, tosylaat,

mesylaat en dergelijke, in tegenwoordigheid van een geschikte alkali-
metaalbase zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, kaliumhydroxyde en
bij voorkeur natriumhydroxyde in een reactie inert oplosmiddel. De
term "reactie inert oplosmiddel" duidt op elk protisch of aprotisch
5 oplosmiddel of verdunningsmiddel dat niet in enige wezenlijke mate aan
de reactie deelneemt. Laboratoriumprocedures en oplosmiddelen die eer-
der als bruikbaar beschreven zijn voor het alkyleren van tussenproduk-
ten met formule 2 met fenoxylalkylhalogeniden met formule 7 worden ge-
bruikt. In het onderhavige geval hebben alkanolen, in het bijzonder
10 isopropanol, de voorkeur.

De bovengenoemde voorkeursmethoden voor het bereiden van ver-
bindingen met formule 1 uit triazolontussenprodukten met formule 2 en
8 kunnen worden beschouwd als uitvoeringsvormen van een unitaire werk-
wijze waarbij een verbinding met formule 10 waarin A' waterstof of
15 een 1-(halogeenfenyl)-4-(3-halogeenpropyl)piperazinegroep met formule
13 voorstelt, B' waterstof of de fenoxylalkylgroep met formule 14 voor-
stelt, waarin R₁ zoals boven gedefinieerd is, n een geheel getal van
2 - 4 is, en een van de symbolen A of B waterstof moet zijn, wordt ge-
alkyleerd met een alkyleringsmiddel met formule 7 of 9.

Volgens een ander aspect van de onderhavige uitvinding wordt
een werkwijze verschaft voor het behandelen van een zoogdier dat door
een depressie is aangedaan, omvattende een systemische toediening aan
het zoogdier van een therapeutisch werkzame antidepressieve hoeveel-
heid van een verbinding met formule 1 of een farmaceutisch aanvaard-
25 baar zuuradditiezout daarvan. Een effectieve dosis varieert van 0,01 -
40 mg/kg lichaamsgewicht waarbij de dosering afhankelijk is van de na-
gestreefde uitwerking, de wijze van toediening, en in enige mate van
de bepaalde uitgekozen verbinding. Systemische toediening slaat op
orale, rectale en parenterale (d.w.z. intramusculaire, intraveneuze
30 en subcutane) toediening. In het algemeen zal worden gevonden dat wan-
neer een verbinding volgens de onderhavige uitvinding oraal wordt toe-
gediend, een grotere hoeveelheid van de actieve stof vereist is om de-
zelfde uitwerking te verkrijgen als een kleinere hoeveelheid heeft
die parenteraal is toegediend. Volgens goed klinisch gebruik heeft het
35 de voorkeur dat de onderhavige verbindingen worden toegediend op een

concentratieniveau dat werkzame antidepressieve uitwerkingen zal geven zonder enige schadelijke of onaangename neveneffecten te veroorzaken.

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen voor de antidepressieve doeleinden worden toegediend hetzij als individuele
5 therapeutische middelen hetzij als mengsels met andere therapeutische middelen. Therapeutisch gezien worden ze in het algemeen toegediend als farmaceutische samenstellingen welke een antidepressieve hoeveelheid van een verbinding met formule 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, alsmede een farmaceutisch aanvaardbare drager omvat-
10 ten. Farmaceutische samenstellingen die ongeveer 1 - 500 mg van de actieve stof per doseringseenheid geven, hebben de voorkeur en worden conventioneel bereid als tabletten, lozenges, capsules, poeders, water- of oliesuspensies, siropen, elixers en waterige oplossingen.

De aard van de gebruikte farmaceutische samenstelling zal na-
15 tuurlijk afhankelijk zijn van de gewenste toedieningsweg. Orale samenstellingen kunnen bv. de vorm van tabletten of capsules hebben en kunnen conventionele excipiëntia bevatten zoals bindmiddelen (b.v. siroop, acacia, gelatine, sorbitol, tragacanth, of polyvinylpyrrolidon), vulstoffen (b.v. lactose, suiker, maizzetmeel, calciumfosfaat, sorbitol
20 of glycine), smeermiddelen (b.v. magnesiumstearaat, talk, polyethyleenglycol of silica), desintegratiemiddelen (b.v. zetmeel) en bevochtigmiddelen (b.v. natriumlaurylsulfaat). Oplossingen of suspensies van een verbinding met formule 1 met conventionele farmaceutische dragers worden voor parenterale samenstellingen gebruikt zoals een waterige oplossing voor intraveneuze injectie of een oliesuspensie voor
25 intramusculaire injectie.

De volgende niet beperkende voorbeelden illustreren de werkwijze en produkten volgens deze uitvinding. Kernmagnetische resonantie (NMR) spectraaleigenschappen duiden op chemische veldafwaartse ver-
30 schuivingen (δ) uitgedrukt als delen per miljoen (dpm) tegen tetramethylsilaan als referentiestandaard. Het relatieve oppervlak dat voor de verschillende verschuivingen is aangegeven, stemt overeen met het aantal waterstofatomen in de individuele substituent en de aard van de verschuivingen wat multipliciteit betreft wordt vermeld als
35 breed singlet (bs), multiplet (m), triplet (t), of quadruplet (q) met

opgave van koppelingsconstante, indien gepast. Het format is NMR (oplosmiddel): δ (relatief oppervlak, multipliciteit, J waarde). De gebruikte afkortingen zijn DMSO- d_6 (deuterodimethylsulfoxyde), IR (infrarood), en KBr (kaliumbromide).

5 Voorbeeld I

2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-1H-1,2,4-triazool-3(2H)-on* (formule 18)

(a) 1-(3-chloropropyl)-4-(3-chloorfenyl)piperazinehydrochloride

Een 50%'s natriumhydroxydeoplossing (430,6 g, 5,333 mol) wordt druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1-(3-chlorofenyl)piperazinehydrochloride (502,0 g, 2,153 mol) en 1-bromo-3-chloropropaan (339,0 g, 2,153 mol) in 435 cm³ water en 535 cm³ aceton terwijl een temperatuur van 0 - 10°C werd aangehouden. Het roeren werd voortgezet gedurende een tijdsperiode van 16 uren bij kamertemperatuur en de bovenste organische fase werd daarna afgescheiden en onder verminderde druk geconcentreerd. Het overblijvende restant olie wordt opgenomen in 500 cm³ aceton, gefiltreerd en het filtraat wordt onder verminderde druk geconcentreerd tot een olierestant dat opgelost wordt in kokende verdund zoutzuur (1,67 dm³ water plus 280 cm³ geconcentreerd HCl, 3,36 mol). De olie die zich afhankelijk van de gekoelde zuuroplossing afscheidde, werd bij staan vast en verzameld, gespoeld met koud water en aan de lucht gedroogd. Kristallisatie van dit materiaal uit water onder toepassing van geactiveerde houtskool gaf 438,4 g (66%) 1-(3-chloropropyl)-4-(3-chlorofenyl)piperazinehydrochloride met een smeltpunt van 196,5 - 198,5°C.

(b) 1-(3-chlorofenyl)-4-(3-hydrazinopropyl)piperazine.

Hydrazinehydraat (10,7 g, 0,184 mol) in 20 cm³ ethanol werd langzaam toegevoegd aan 1-(3-chlorofenyl)-4-(3-chloropropyl)piperazinehydrochloride (9,29 g, 0,03 mol) in 20 cm³ ethanol. Na het mengsel gedurende een periode van 3 uren onder terugvloeiakoeling te hebben gekookt, werd het oplosmiddel onder verminderde druk verwijderd en werd aan het restant 20 cm³ water toegevoegd. Een 50 cm³ portie tetrahydro-

* Andere naam 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on.

furan werd toegevoegd aan het waterige mengsel dat vervolgens met kaliumhydroxydekorrels werd verzadigd onder toepassing van een ijsbadkoeling. De tetrahydrofuranfase werd afgescheiden, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verminderde druk geconcentreerd, waarbij 7,4 g
5 (92%) 1-(3-chlorofenyl)-4-(3-hydrazinopropyl)piperazine werd verkregen, dat zonder verdere zuivering in de volgende trap wordt toegepast.
(c) 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-1H-1,2,4-triazool-3(2H)-on.

Een oplossing van 1-(3-chlorofenyl)-4-(3-hydrazinopropyl)piperazine (19,6 g, 0,073 mol) in 90 cm³ ethanol werd toegevoegd aan N-ethoxycarbonylthiopropionamide (12,13 g, 0,073 mol) in 30 cm³ ethanol. Het mengsel werd gedurende een periode van 16 uren onder terugvloei-
10 gekoeling gekookt bij ontwikkeling van waterstofsulfide en daarna onder verminderde druk geconcentreerd. Kristallisatie van het resterende materiaal uit ethanol gaf 18,3 g (72%) 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-1H-1,2,4-triazool-3(2H)-on, Smp. 79 - 81°C.

Toevoeging van ethanolisch waterstofchloride aan een monster van de base in ethanol met precipitatie van het zout met ether gaf
2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-1H-1,2,4-triazool-3(2H)-on hydrochloride, Smp. 165 - 167°C.

Analyse:

berekend voor C₁₇H₂₄ClN₅O.HCl: C 52,86; H 6,53; N 18,13%;
gevonden : C 52,72; H 6,44; N 17,96%.

NMR (DMSO-d₆): 1,15 (3H, t, 7,3 Hz), 2,16 (2H, m), 2,43 (2H, q, 7,3
25 Hz), 3,18 (8H, m), 3,68 (4H, m), 6,89 (3H, m), 7,24 (1H, m), 11,49 (1H, bs).

IR (0,5% KBr, cm⁻¹): 770, 940, 1255, 1440, 1485, 1595, 1690, 2570, 2980.

Voorbeeld II

2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-4-(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on* (formule 19)

(a) Reactie in xyleen.

Natriumhydroxyde (2,08 g, 0,052 mol) in 10 cm³ water werd lang-

* Andere naam 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(2-fenoxyethyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on.

zaam toegevoegd aan 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-1H-1,2,4-triazool-3(2H)-on (18,2 g, 0,052 mol) in 150 cm³ warme ethanol onder roeren. Nadat het mengen was voltooid werden destilleerbare materialen onder verminderde druk verwijderd. Ethanol werd aan
5 restantmateriaal toegevoegd en onder verminderde druk verwijderd en de werkwijze werd herhaald totdat het natriumzout van 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-1,2,4-triazool-3(2H)-on als harde vaste stof werd verkregen.

Het natriumzout werd verpoederd, in 200 cm³ xyleen gesuspenderd en gemengd met fenoxylethylbromide (10,4 g, 0,052 mol) in 20 cm³ xyleen. Het resulterende mengsel werd onder roeren gedurende 64 uren onder terugvloei-cooling gekookt en het hete reactiemengsel werd gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk geconcentreerd en het restantmateriaal werd in ether opgenomen. Onoplosbare stoffen werden verza-
15 meld en het etherfiltraat werd geconcentreerd, waarbij 22,9 g (94%) van 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-4-(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on als de vrije base werd verkregen. Zuivering van het produkt werd uitgevoerd door een oplossing van de vrije base in ethanol aan te zuren met ethanolisch waterstofchlori-
20 de, en kristallisatie waarbij gehydrateerd (0,25 mol) 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-4-(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on hydrochloride met een smeltpunt van 175 - 177°C werd verkregen (30,7% opbrengst).

Analyse:

25 berekend voor C₂₅H₃₂ClN₅O₂.HCl.1/4H₂O: C 58,77, H 6,61, N 13,71%;
gevonden : C 58,61, H 6,48, N 13,68%.

NMR (DMSO-d₆): 1,20 (3H, t, 7,5 Hz), 2,16 (2H, m), 2,66 (2H, q, 7,5 Hz), 3,27 (8H, m), 3,74 (4H, m), 3,96 (2H, t), 4,17 (2H, t), 6,96 (6H, m), 7,29 (3H, m), 11,50 (1H, bs).

30 IR (0,5% KBr, cm⁻¹): 755, 940, 1235, 1440, 1490, 1595, 1710, 2580, 2940.

Een monster van niet gehydrateerd 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-4-(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on hydrochloride verkregen volgens bovengenoemde werkwijze,
35 smolt bij 175 - 177°C.

Analyse:

berekend voor $C_{25}H_{32}ClN_5O_2 \cdot HCl$: C 59,29, H 6,57, N 13,83%;

gevonden : C 58,98, H 6,44, N 13,58%.

NMR (DMSO- d_6): 1,20 (3H, t, 7,5 Hz), 2,14 (2H, m), 2,65 (2H, q, 7,5 Hz), 3,25 (8H, m), 3,72 (4H, m), 3,95 (2H, t), 4,16 (2H, t), 6,91 (6H, m), 7,25 (3H, m), 11,61 (1H, bs).

C^{13} NMR (DMSO- d_6): 9,65, 18,40, 22,90, 40,57, 41,89, 44,73, 50,31, 52,92, 64,95, 114,06, 114,30, 115,21, 119,12, 120,93, 129,53, 130,55, 133,94, 147,92, 150,78, 153,15, 157,87.

IR (0,5% KBr, cm^{-1}): 750, 940, 1235, 1440, 1485, 1595, 1710, 2570, 2930.

(b) Reactie in acetonitrile met kaliumcarbonaat.

Een mengsel van 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-1H-1,2,4-triazool-3(2H)-on (15 g, 0,043 mol), fenoxylethylbromide (8,62 g, 0,043 mol), kaliumcarbonaat (11,9 g, 0,086 mol) en een spoor kaliumjodide in 100 cm^3 acetonitrile werd gedurende een periode van 64 uren onder terugvloeiende gekookt. Het reactiemengsel werd gefiltreerd, het filtraat onder verminderde druk geconcentreerd en restantmateriaal werd opgenomen in ether en gefiltreerd. Concentratie van het etherfiltraat gaf 18,35 g (91%) van het vrije base-produkt 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-4-(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on. De vrije base werd in het hydrochloride omgezet in ethanol onder toepassing van ethanolisch waterstofchloride en uit ethanol gekristalliseerd waarbij een 53% opbrengst werd verkregen van analytisch zuiver 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-4-(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on hydrochloride, Smp. 175 - 177°C.

Analyse:

berekend voor $C_{25}H_{32}ClN_5O_2 \cdot HCl$: C 59,29, H 6,57, N 13,83%;

gevonden : C 59,42, H 6,68, N 13,52%.

NMR (DMSO- d_6): 1,20 (3H, t, 7,5 Hz), 2,15 (2H, m), 2,65 (2H, q, 7,5 Hz), 3,25 (8H, m), 3,72 (4H, m), 3,95 (2H, t), 4,16 (2H, t), 6,93 (6H, m), 7,27 (3H, m), 11,61 (1H, bs).

IR (0,5% KBr, cm^{-1}): 755, 940, 1240, 1440, 1490, 1595, 1710, 2580, 2940.

Voorbeeld III

2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(3-fenoxypropyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on (formule 20).

5 Een mengsel van 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-1H-1,2,4-triazool-3(2H)-on (3,86 g, 0,01 mol), 3-fenoxypropylbromide (2,15 g, 0,01 mol), kaliumcarbonaat (4,15 g, 0,01 mol) en een spoor kaliumjodide in 50 cm³ acetonitrile werd gedurende een periode van 65 uren onder terugvloei-cooling gekookt. Het reactiemengsel werd gefiltreerd, het filtraat onder verminderde druk geconcentreerd en resterend materiaal opgenomen in ether en gefiltreerd. Oplos-
10 middel werd verwijderd en een verdere zuivering werd uitgevoerd door achtereenvolgens de vrije base in het hydrochloridezout en daarna in de vrije base om te zetten die chromatografisch behandeld wordt onder toepassing van een silicakolom met methanol/chloroform-eluent. Uit
15 de chromatografische scheiding verkregen vrije base werd in het hydrochloridezout omgezet in ethanol onder toepassing van ethanolisch waterstofchloride waarbij 1,17 g, (22% opbrengst) van analytisch zuiver 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(3-fenoxypropyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride, Smp. 145 -
20 147°C werd verkregen.

Analyse:

berekend voor C₂₆H₃₄ClN₅O₂.HCl: C 60,00, H 6,78, N 13,46%;

gevonden : C 60,27, H 6,82, N 13,67%.

25 NMR (DMSO-d₆): 1,15 (3H, t, 7,2 Hz), 2,10 (4H, m), 2,55 (2H, q, 7,2 Hz), 3,18 (6H, m), 3,75 (8H, m), 3,99 (2H, t, 6,0 Hz), 6,94 (6H, m), 7,27 (3H, m), 11,70 (1H, bs).

Voorbeeld IV

2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(4-fenoxybutyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on (formule 21).

30 Een mengsel van 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-1H-1,2,4-triazool-3-(2H)-on (3,86 g, 0,01 mol), 4-fenoxybutylbromide (2,29 g, 0,01 mol), kaliumcarbonaat (4,15 g, 0,01 mol) en een spoor kaliumjodide in 50 cm³ acetonitrile werd gedurende een periode van 65 uren onder terugvloei-cooling gekookt. Het reactiemengsel werd gefiltreerd, het filtraat onder verminderde druk geconcentreerd
35

treerd en restantmateriaal werd in ether opgenomen en gefiltreerd. Concentratie van etherfiltraat gaf de vrije base. Omzetting van de vrije base in het hydrochloridezout in ethanol met ethanolisch waterstofchloride en kristallisatie van het zout uit ethanol gaf analytisch
5 zuiver 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(4-fenoxybutyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride, Smp. 152 - 154°C.

Analyse:

berekend voor $C_{27}H_{36}ClN_5O_2 \cdot HCl$: C 60,68, H 6,98, N 13,11%;
10 gevonden : C 60,70, H 6,86, N 13,25%.

NMR (DMSO- d_6): 1,19 (3H, t, 7,4 Hz), 1,74 (4H, m), 2,19 (2H, m), 2,58 (2H, q, 7,4 Hz), 3,19 (6H, m), 3,70 (6H, m), 3,99 (4H, m), 6,92 (6H, m), 7,26 (3H, m), 11,70 (1H, bs).

Voorbeeld V

15 5-ethyl-4-(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on (formule 22).
(a) 3-fenoxypropionylhydrazidehydrochloride.

Ethyl-3-fenoxypropionaat (1481,0 g, 7,62 mol), verkregen volgens R.Hall, et al., J. Chem. Soc. 2035 (1949), werd geroerd in een ijsbad terwijl 95% hydrazine werd toegevoegd (308,3 g, 9,14 mol). Er
20 vormde zich een precipitaat en het mengsel liet men bij kamertemperatuur staan gedurende 5 uren, daarna werd gedurende een periode van 16 uren in een ijskast gekoeld en werd gefiltreerd, waarbij 1128,0 g werd verkregen van een witte vaste stof (82,1% opbrengst) van 3-fenoxypropionylhydrazide. De bereiding van het hydrochloridezout werd uit-
25 gevoerd door 3-fenoxypropionylhydrazine (2000,6 g, 11,1 mol) op te lossen in 5 dm³ methyleenchloride. De oplossing werd geroerd en in een ijsbad gekoeld terwijl watervrij waterstofchloride in het mengsel werd geborreld tot een pH van 3. De vaste stof werd verzameld, gespoeld met methyleenchloride en aan de lucht gedroogd, waarbij 2100,0
30 g werd verkregen (87,1% opbrengst) van 3-fenoxypropionylhydrazidehydrochloride met een smeltpunt van 145 - 156°C.

(b) 1-propionyl-4-(2-fenoxyethyl)semicarbazide.

Een mengsel van 3-fenoxypropionylhydrazidehydrochloride (938,9 g, 4,333 mol), 6,8 kg ijs-water en 3,4 dm³ toluen werd in een ijsbad
35 geroerd terwijl een oplossing van natriumnitriet (328,6 g, 4,763 mol)

in 1,4 dm³ water in een periode van 10 minuten werd toegevoegd. Het mengsel werd gedurende een half uur bij 2°C geroerd, Celite werd toegevoegd en het mengsel werd door een Celitebed gefiltreerd. De filtraatlagen werden gescheiden, en de waterlaag werd geëxtraheerd met twee porties toluen van 400 cm³. De gecombineerde toluenextracten werden gedroogd boven magnesiumsulfaat, gefiltreerd en de toluenoplossing van 3-fenoxypropionylazide werd toegevoegd in een periode van 1,5 uur aan een kolf die op een stoombad onder een stikstofatmosfeer werd verwarmd terwijl geroerd werd. Na de toevoeging werd de ontleding van het azide in het fenoxyethylisocyaanattussenprodukt voltooid door verwarmen en roeren totdat de gasontwikkeling stopte. De heldere gele oplossing werd tot 20°C gekoeld en propionylhydrazide (381,8 g, 4,333 mol, verkregen volgens T.Rabini et al., J. Org. Chem., 30, 2486 (1965) werd in één portie onder roeren toegevoegd. Het roeren werd voortgezet en het reactiemengsel tot 10°C gekoeld en gefiltreerd, waarbij 792,2 g (62,8% opbrengst) van 1-propionyl-4-(2-fenoxyethyl)-semicarbazide met een smeltpunt van 178 - 183°C werd verkregen.

(c) 5-ethyl-4-(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on.

Een oplossing van kaliumhydroxyde (88,4 g, 1,576 mol) in 10 dm³ water werd geroerd en op 95°C verwarmd; daarna werd 1-propionyl-4-(2-fenoxyethyl)-semicarbazide (396,1 g, 1,576 mol) toegevoegd en het mengsel werd gedurende een periode van 40 minuten op 95 - 96°C geroerd. Onoplosbare stoffen werden verzameld en het filtraat werd in een ijsbad geroerd terwijl 145 cm³ (1,74 mol) 37%'s zoutzuur werd toegevoegd. Het roeren werd voortgezet onder koeling waarbij een witte vaste stof werd verkregen die verzameld werd, gespoeld werd met water en aan de lucht werd gedroogd, waarbij 233,5 g werd verkregen (63,5% opbrengst) van 5-ethyl-4-(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on met een smeltpunt van 136 - 139°C.

30 Analyse:

berekend voor C₁₂H₁₅N₃O₂: C 61,79, H 6,48, N 18,01%;
gevonden : C 61,77, H 6,50, N 17,91%.

Voorbeeld VI

2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]-7-propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(2-fenoxyethyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on (formule 19).

Reactie in isopropanol met natriumhydroxyde.

Een mengsel van 5-ethyl-4-(2-fenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazool-3(4H)-on (60,0 g, 0,257 mol), 1-(3-chlorofenyl)-4-(3-chloropropyl)piperazinehydrochloride (79,7 g, 0,257 mol), natriumhydroxyde (26,7 g, 0,669 mol) en 400 cm³ isopropanol werd geroerd en gedurende een periode van 10 - 18 uren onder terugvloei-koeling gekookt. Het mengsel werd met 35 cm³ (0,42 mol) 37%'s zoutzuur aangezuurd en het oplosmiddel werd geconcentreerd onder verminderde druk. Restantmateriaal werd geroerd met 400 cm³ methyleenchloride, gefiltreerd, en het filtraat werd onder verminderde druk geconcentreerd. Kristallisatie van het residu uit 600 cm³ isopropanol gaf 81,5 g (62,5% opbrengst) produkt, dat verder gekristalliseerd werd uit water en daarna isopropanol onder vorming van 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(2-fenoxyethyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride, Smp. 180 - 182,5°C.

Spectraal (NMR, ¹³C NMR, IR) en gegevens van de elementair-analyse waren consistent en stemden overeen met de gegevens die verkregen werden voor het identieke produkt van voorbeeld II.

Voorbeeld VII

Verdere produkten met formule 1.

Door het fenoxyethylbromide van voorbeeld II te vervangen door de opgesomde fenoxyalkylhalogeniden werd een alkylering uitgevoerd van 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-1H-1,2,4-triazool-3(2H)-on waarbij de aangegeven verbindingen met formule 23 werden verkregen.

Verbinding (formule 23)		Fenoxyalkylhalogenide
<u>R₁</u>	<u>n</u>	
4-Cl	2	4-chlorofenoxyethylchloride
3-Cl	2	3-chlorofenoxyethylchloride
4-F	2	4-fluorofenoxyethylbromide
4-F	3	4-fluorofenoxypropylchloride
3-CH ₃ O	2	3-methoxyfenoxyethylchloride
4-CH ₃ O	2	4-methoxyfenoxyethylchloride

Voorbeeld VIII

4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on (formule 18a)

(a) 1-(3-chloropropyl)-4-(3-chloorfenyl)piperazinehydrochloride.

5 Een 50% natriumhydroxydeoplossing (430,6 g, 5,333 mol) werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1-(3-chlorofenyl)piperazinehydrochloride (502,0 g, 2,153 mol) en 1-bromo-3-chloropropaan (339,0 g, 2,153 mol) in 435 cm³ water en 535 cm³ aceton terwijl een temperatuur van 0 - 10°C werd aangehouden. Men ging door met roeren gedurende een periode van 16 uren bij kamertemperatuur en daarna werd de bovenste organische fase afgescheiden en onder verminderde druk geconcentreerd. Het overblijvende restant olie werd opgenomen in 500 cm³ aceton, gefiltreerd en het filtraat werd onder verminderde druk geconcentreerd tot een olieachtig residu dat opgelost werd in
10 kokend verdund zoutzuur (1,67 dm³ water plus 280 cm³ geconcentreerd HCl, 3,36 mol). De olie die zich afhankelijk van de gekoelde zuuroplossing afscheidde, werd bij staan vast en werd verzameld, gespoeld met koud water en aan de lucht gedroogd. Kristallisatie van dit materiaal uit water onder toepassing van geactiveerde houtskool gaf 438,4
15 g (66%) 1-(3-chloropropyl)-4-(3-chlorofenyl)piperazinehydrochloride met een smeltpunt van 196,5 - 198,5°C. Het hydrochloridezout werd omgezet in de vrije base met waterig 10% natriumhydroxyde en door extractie met ether gewonnen (gedroogd boven magnesiumsulfaat). Concentratie van het etherextract gaf 1-(3-chloropropyl)-4-(3-chlorofenyl)-piperazinevrije base als een olieachtig residu.
25

(b) Reactie in xyleen.

Natriumhydroxyde (4,2 g, 0,105 mol) in 20 cm³ water werd toegevoegd aan 5-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on (11,36 g, 0,105 mol), dat verkregen was volgens de procedure van J. Org. Chem., 41,
30 3233 - 3237 (1976) in 120 cm³ ethanol. Na toevoeging werden destilleerbare stoffen verwijderd onder verminderde druk, werd ethanol aan overblijvend materiaal toegevoegd en onder verminderde druk verwijderd en de werkwijze werd herhaald totdat het natriumzout van 5-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on als droge vaste stof werd verkregen.

35 Het natriumzout werd verpoederd, gesuspenseerd in 600 cm³ xy-

leen en gemengd met 1-(3-chloropropyl)-4-(3-chlorofenyl)piperazine-
vrije base (28,6 g, 0,105 mol). Het resulterende mengsel werd onder
r oeren gedurende 60 uren onder terugvloei koeling gekookt en het reac-
tiemengsel werd gefiltreerd en onder verminderde druk geconcentreerd.
5 Resterend materiaal werd opgenomen in 40 cm³ ethanol en aangezuurd
met ethanolisch waterstofchloride waarbij na staan 8,7 g wordt verkre-
gen van een vaste stof, die verder door kristallisatie uit ethanol
werd gezuiverd onder vorming van 6,3 g (15,5% opbrengst) van 4-[3-
[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-3H-
10 1,2,4-triazool-3-on hydrochloride, Smp. 213 - 215°C.

Een analytisch monster dat op dezelfde wijze werd bereid, smolt
bij 210 - 212°C.

Analyse:

berekend voor C₁₇H₂₄ClN₅O.HCl: C 52,85, H 6,52, N 18,13%;
15 gevonden : C 53,03, H 6,47, N 18,16%.
NMR (DMSO-d₆): 1,17 (3H, t, 7,3 Hz), 2,09 (2H, m), 2,57 (2H, q, 7,3
Hz), 3,19 (8H, m), 3,62 (4H, m), 6,92 (3H, m), 7,23
(1H, t, 7,7 Hz), 11,40 (1H, bs).
13C NMR (dpm): 9,56, 18,36, 23,36, 37,43, 45,07, 50,51, 52,92, 113,98,
20 115,07, 118,91, 130,48, 133,87, 148,07, 150,90,
155,15.

(c) Reactie in acetonitrile met kaliumcarbonaat.

Een mengsel van 5-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on
(11,3 g, 0,1 mol), 1-(3-chloropropyl)-4-(3-chlorofenyl)piperazine
25 (27,32 g, 0,1 mol), verpoederd kaliumcarbonaat (27,64 g, 0,2 mol) en
een spoor kaliumjodide in 230 cm³ acetonitrile werd gedurende 18 uren
onder terugvloei koeling gekookt en gefiltreerd. Concentratie van het
filtraat onder verminderde druk en aanzuring van restantmateriaal in
ethanol met ethanolisch waterstofchloride gaf het hydrochloridezout,
30 gezuiverd door kristallisatie uit ethanol onder vorming van 11,0 g
(28,6% opbrengst) van 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]pro-
pyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride, Smp.
209 - 211°C.

Voorbeeld IX

35 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-

2-(2-fenoxyethyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on (formule 19a).

(a) Reactie in xyleen.

Natriumhydroxyde (1,2 g, 0,03 mol) in 5-10 cm³ water werd toe-
gevoegd aan 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-
5 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride (5,8 g, 0,015 mol),
in 100 cm³ ethanol. Na mengen werden destilleerbare stoffen verwijderd
onder verminderde druk en werd resterend materiaal herhaaldelijk opge-
nomen in ethanol en geconcentreerd totdat het droge natriumzout van
4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-
10 3H-1,2,4-triazool-3-on als een harde vaste stof werd verkregen.

Het natriumzout werd verpoederd, gesuspendeerd in 100 cm³ xy-
leen en gemengd met fenoxyethylbromide (3,02 g, 0,015 mol). Het resul-
terende mengsel werd onder roeren gedurende een periode van 60 - 70
uren onder terugvloeiakoeling gekookt en het hete reactiemengsel werd
15 gefiltreerd en onder verminderde druk geconcentreerd, waarbij 7,46 g
van de ruwe vrije base als een olie werd verkregen. Zuivering van de
vrije base werd uitgevoerd op chromatografische wijze onder toepas-
sing van een silicakolom met ethanol/chloroform als eluent. De vrije
base, verkregen door de chromatografische scheiding, werd omgezet in
20 het hydrochloridezout en uit ethanol gekristalliseerd, waarbij 2,8 g
(37% opbrengst) werd verkregen van analytisch zuiver 4-[3-[4-(3-
chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-2-(2-fenoxy-
ethyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride, Smp. 182 - 184°C.

Analyse:

25 berekend voor C₂₅H₃₂ClN₅O₂.HCl: C 59,29, H 6,57, N 13,83%;
gevonden : C 59,37, H 6,74, N 13,53%.

NMR (DMSO-d₆): 1,18 (3H, t, 7,2 Hz), 2,15 (2H, m), 2,62 (2H, q, 7,2
Hz), 3,18 (6H, m), 3,68 (6H, m), 4,01 (2H, t, 6,0 Hz),
4,25 (2H, t, 6,0 Hz), 6,95 (6H, m), 7,28 (3H, m), 11,70
30 (1H, bs).

(b) Reactie in acetonitrile met kaliumcarbonaat.

Een mengsel van 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]pro-
pyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride (10,8
g, 0,028 mol), fenoxyethylbromide (5,83 g, 0,028 mol), kaliumcarbo-
naat (11,6 g, 0,084 mol) en een spoor kaliumjodide in 100 cm³ aceto-
35

nitriële werd gedurende een periode van 66 uren onder terugvloei-
gekookt. Het hete reactiemengsel werd gefiltreerd, het filtraat onder
verminderde druk geconcentreerd en restantmateriaal opgenomen in chlo-
roform. De chloroformoplossing werd gewassen met water, gedroogd bo-
5 ven magnesiumsulfaat, en onder verminderde druk geconcentreerd waarbij
13,2 g van het vrije base produkt 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-pipera-
zinyl]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-2-(2-fenoxyethyl)-3H-1,2,4-tria-
zool-3-on werd verkregen. De vrije base werd omgezet in het hydrochlo-
ridezout in ethanol met ethanolisch waterstofchloride en uit ethanol
10 gekristalliseerd, waarbij een 71% opbrengst werd verkregen van analy-
tisch zuiver 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-
2,4-dihydro-2-(2-fenoxyethyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride,
Smp. 175 - 177°C.

Analyse:

15 berekend voor $C_{25}H_{32}ClN_5O_2 \cdot HCl$: C 59,29, H 6,57, N 13,83%;
gevonden : C 59,04, H 6,61, N 13,98%.

NMR (DMSO- d_6): 1,18 (3H, t, 7,2 Hz), 2,16 (2H, m), 2,62 (2H, q, 7,2
Hz), 3,18 (6H, m), 3,68 (6H, m), 4,01 (2H, t, 6,0 Hz),
4,25 (2H, t, 6,0 Hz), 6,95 (6H, m), 7,28 (3H, m), 11,70
20 (1H, bs).

Voorbeeld X

4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-
2-(3-fenoxypropyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on (formule 20a).

Een mengsel van 3-fenoxypropylbromide (3,01 g, 0,014 mol), 4-
25 [3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-
3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride (5,4 g, 0,014 mol), verpoederd
kaliumcarbonaat (5,8 g, 0,042 mol) en een spoor kaliumjodide in 50 cm³
acetonitrile werd gedurende een periode van 20 uren onder terugvloei-
koeling gekookt. Het hete reactiemengsel werd gefiltreerd, het fil-
30 traat onder verminderde druk geconcentreerd en restantmateriaal werd
opgenomen in chloroform en gefiltreerd. Oplosmiddel werd verwijderd
en een verdere zuivering werd uitgevoerd op chromatografische wijze on-
der toepassing van een silicagelkolom met ethanol/chloroform als elu-
ent. Het chromatografisch gezuiverde materiaal werd opgenomen in
35 ether en aangezuurd met ethanolisch waterstofchloride waarbij een vas-

8201021

te stof werd verkregen die met ethanol werd fijngewreven onder vorming van 1,6 g (20% opbrengst) 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-2-(3-fenoxypropyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on dihydrochloridehydraat, Smp. 146 - 148°C.

5 Analyse:

berekend voor $C_{26}H_{34}ClN_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,75H_2O$: C 54,75, H 6,63, N 12,28%;
gevonden : C 55,03, H 6,54, N 12,49%.

10 NMR (DMSO- d_6): 1,19 (3H, t, 7,3 Hz), 2,15 (4H, m), 2,62 (2H, q, 7,3 Hz), 3,20 (6H, m), 3,80 (8H, m), 4,01 (2H, t, 6,0 Hz), 6,96 (6H, m), 7,29 (3H, m), 7,78 (3H, bs), 11,180 (1H, bs).

Voorbeeld XI

4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-2-(4-fenoxybutyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on (formule 21a).

15 Een mengsel van 4-fenoxybutylchloride (2,29 g, 0,01 mol), 4-[3-[4-(3-chloorfenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride (3,86 g, 0,01 mol), verpoederd kaliumcarbonaat (4,15 g, 0,03 mol) en een spoor kaliumjodide in 50 cm³ acetonitrile werd gedurende een periode van 65 uren onder terugvloei-
20 koeling gekookt. Het hete reactiemengsel werd gefiltreerd, het filtraat onder verminderde druk geconcentreerd en restantmateriaal werd opgenomen in ether en gefiltreerd. Oplosmiddel werd verwijderd en een verdere zuivering werd op chromatografische wijze uitgevoerd onder toepassing van een silicagelkolom met ethanol/chloroform-eluent.

25 Het chromatografisch gezuiverde materiaal werd opgenomen in ethanol en aangezuurd met ethanolwaterstofchloride onder vorming van 2,17 g 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-2-(4-fenoxybutyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloridehydraat, Smp. 125 - 127°C.

30 Analyse:

berekend voor $C_{27}H_{36}ClN_5O_2 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$: C 60,17, H 7,02, N 13,00%;
gevonden : C 60,19, H 7,11, N 12,89%.

35 NMR (DMSO- d_6): 1,18 (3H, t, 7,4 Hz), 1,75 (4H, m), 2,16 (2H, m), 2,61 (2H, q, 7,4 Hz), 3,18 (6H, m), 3,80 (6H, m), 3,96 (4H, m), 6,92 (6H, m), 7,25 (3H, m), 11,75 (1H, bs).

Voorbeeld XII

Verdere produkten .

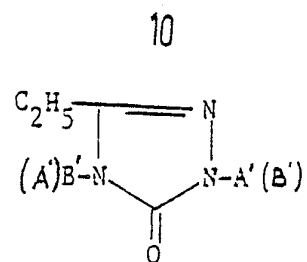
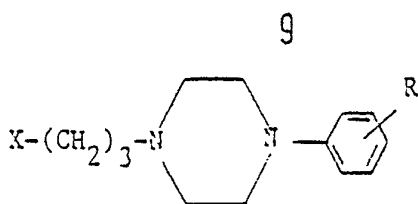
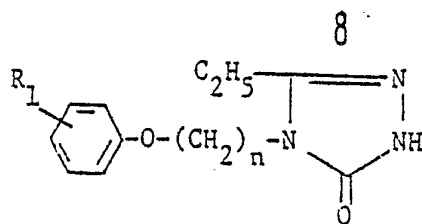
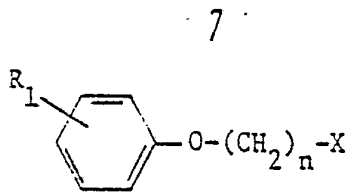
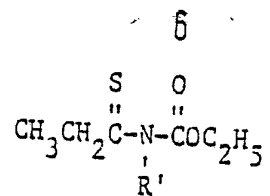
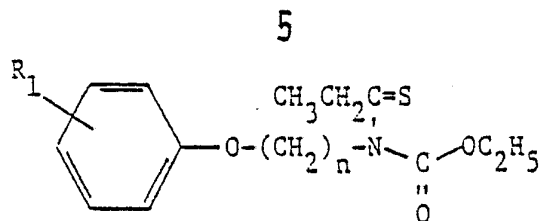
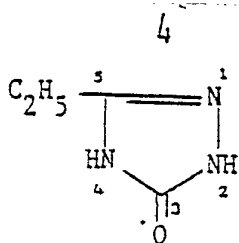
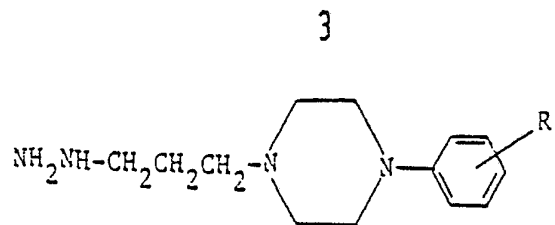
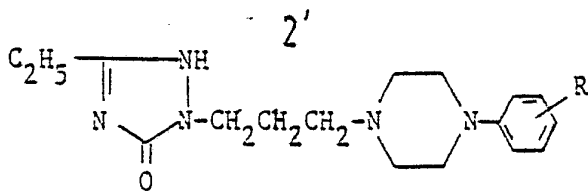
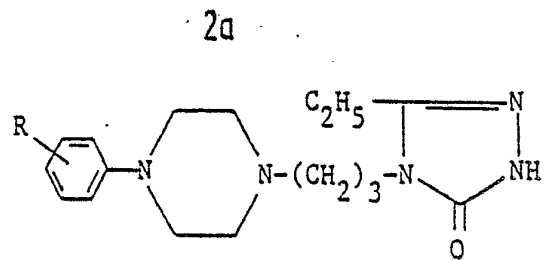
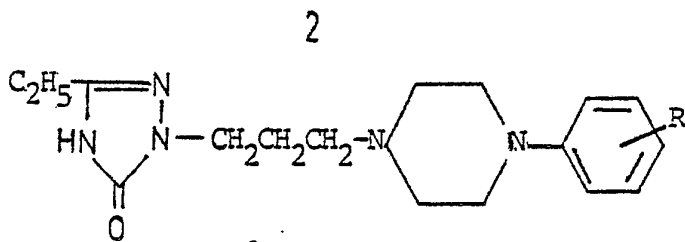
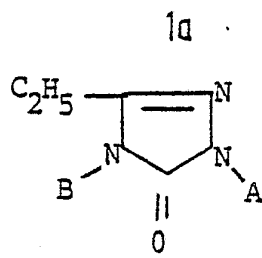
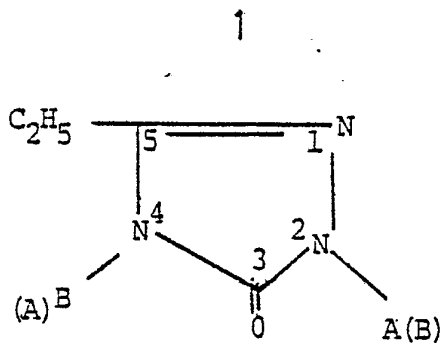
Door het fenoxylethylbromide in voorbeeld IX te vervangen door de opgesomde fenoxylethylhalogeniden, werd een alkylering uitgevoerd van 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperazinyllpropyl]-5-ethyl-2,5-dihydro-3H-1,2,4-triazool-3-on onder vorming van de aangegeven verbindingen met formule 23a.

	Verbinding (formule 23a)		Fenoxylethylhalogenide
	<u>R₁</u>	<u>n</u>	
10	4-Cl	2	4-chlorofenoxylethylchloride
	3-Cl	2	3-chlorofenoxylethylchloride
	4-F	2	4-fluorofenoxylethylbromide
	4-F	3	4-fluorofenoxylpropylchloride
	3-CH ₃ O	2	3-methoxyfenoxylethylchloride
15	4-CH ₃ O	2	4-methoxyfenoxylethylchloride

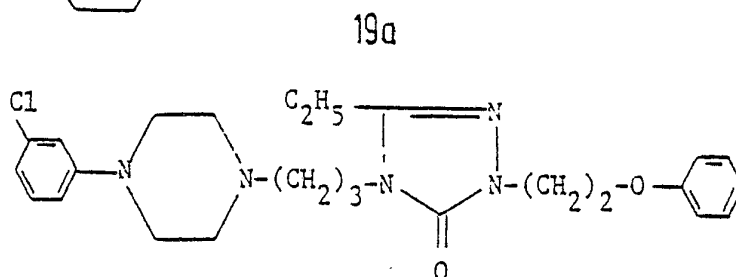
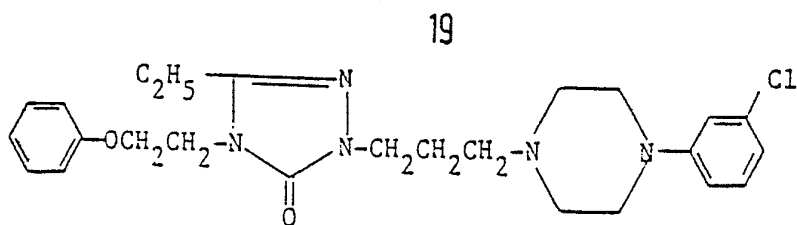
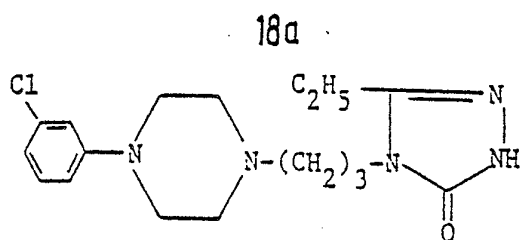
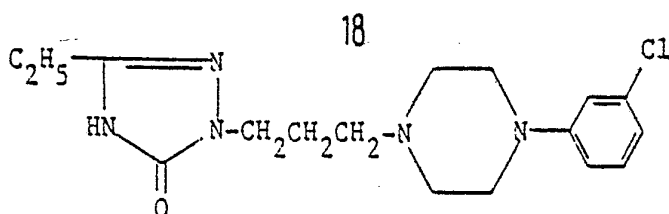
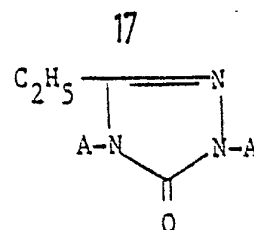
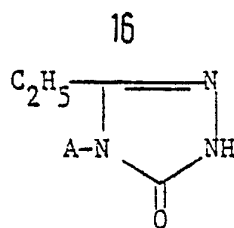
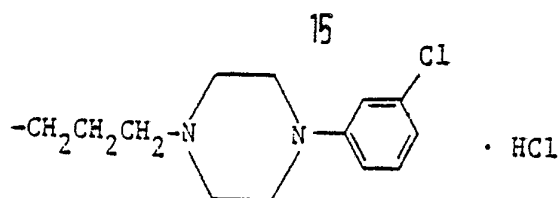
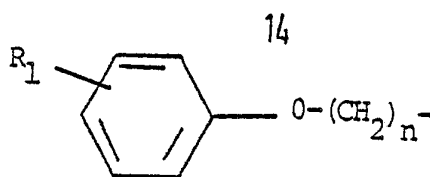
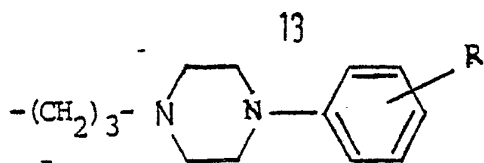
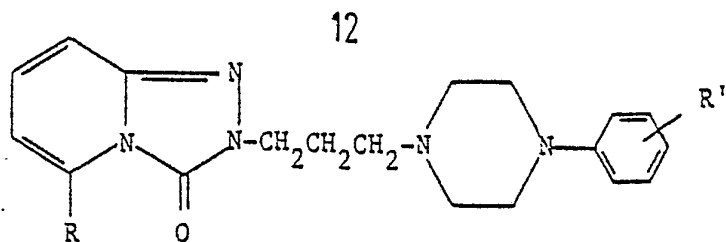
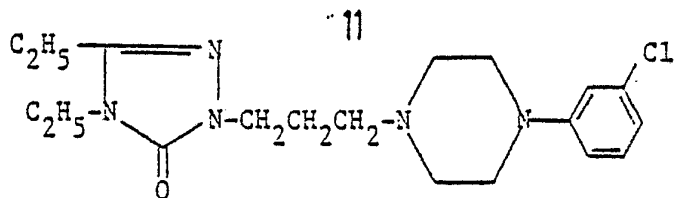
C o n c l u s i e s :

1. Verbinding met formule 1, waarin A een groep met formule 13 en B een groep met formule 14 voorstellen, en waarin R₁ waterstof, halogeen of alkoxy met 1 - 4 koolstofatomen, n 2 - 4 en R halogeen voorstellen, of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan.
- 5 2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R₁ waterstof, n gelijk is aan 2 en R meta-chloro voorstellen.
3. Verbinding volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat deze 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(2-fenoxyethyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on is.
- 10 4. Verbinding volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat deze 2-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(2-fenoxyethyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride is.
5. Verbinding volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat deze 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-15 2-(2-fenoxyethyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on is.
6. Verbinding volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat deze 4-[3-[4-(3-chlorofenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-2-(2-fenoxyethyl)-3H-1,2,4-triazool-3-on hydrochloride is.
7. Werkwijze voor het behandelen van een zoogdier dat door een de-
20 pressie is aangedaan, waarbij aan het zoogdier een therapeutisch wer-
zame antidepressieve hoeveelheid wordt toegediend van een verbinding
volgens een of meer van de conclusies 1 - 6 of een farmaceutisch
aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan.
8. Farmaceutisch preparaat, omvattende een antidepressieve hoe-
25 veelheid van een verbinding volgens een of meer van de conclusies 1 -
6, of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan, alsmede
een farmaceutisch aanvaardbare drager.
9. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens een of
meer van de conclusies 1 - 6, met het kenmerk, dat een verbinding met
30 de formule 10, waarin A' waterstof of een 1-(halogeenfenyl)-4-(3-halo-
geenpropyl)-piperazinegroep met formule 13 en B' waterstof of de fe-
noxyalkylgroep met formule 14 voorstellen, waarin R₁ zoals bovenstaand

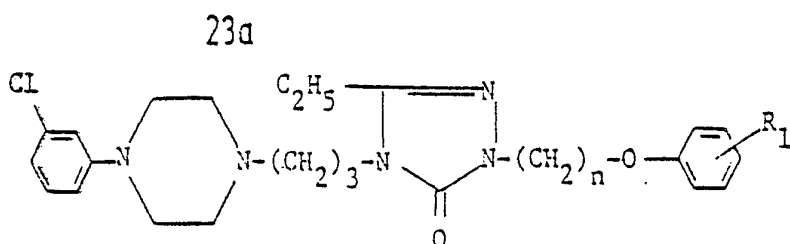
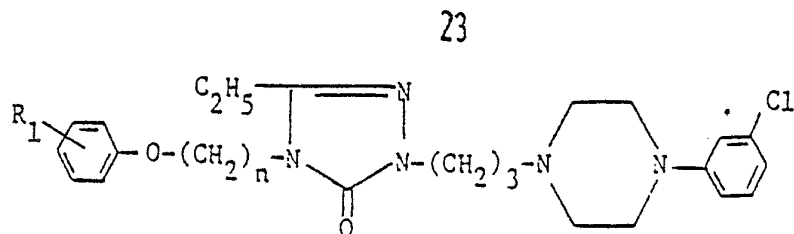
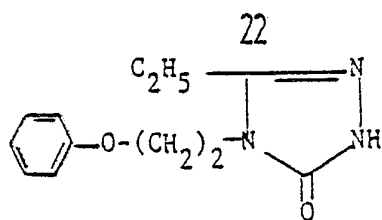
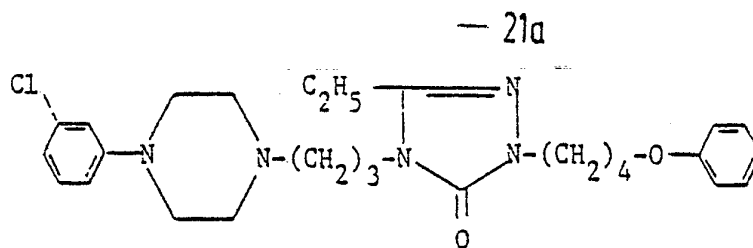
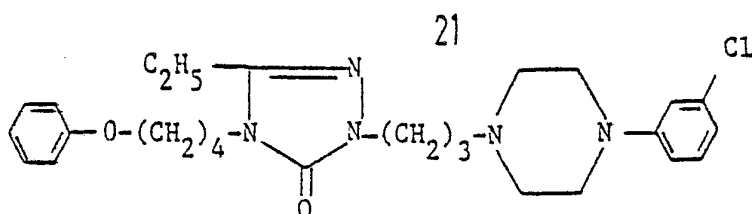
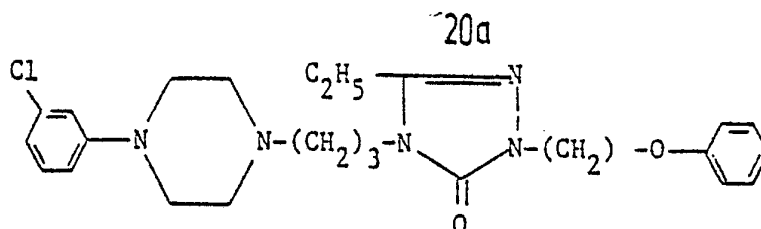
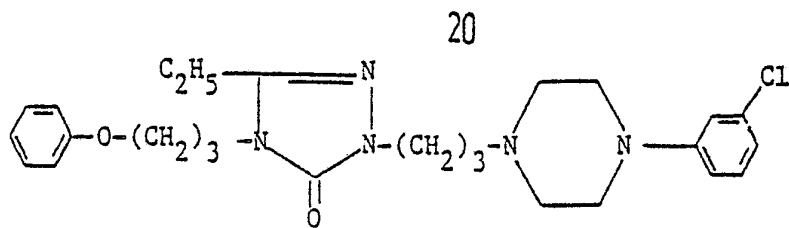
gedefinieerd is, n een geheel getal van 2 - 4 is, en een van de groepen A of B waterstof moet zijn, wordt gealkyleerd met een alkyleringsmiddel met de formule 9, waarin R halogeen is, en X halogeen is of een geschikte verwijderbare groep is, of met een alkyleringsmiddel met formule 7, waarin R^1 en n zoals bovenstaand gedefinieerd zijn, en X halogeen is of een geschikte verwijderbare groep voorstelt.



8201021



8201021



8201021