



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 75816  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT**

C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 08 08 1993  
(51) Kv.Ik.<sup>4</sup>/Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 295/08

## SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

(21)	Patentihakemus - Patentansökning	820318
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.02.82
(23)	Alkupäivä - Giltighetsdag	01.02.82
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	07.08.82
(44)	Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.04.88
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	06.02.81
	08.04.81 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)	
	8103768, 8110990 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) UCB, S.A., 326, Avenue Louise, Bryssel, Belgia-Belgien(BE)

(72) Eugene Baltes, Rhode-Saint-Genese, Jean Lannoy, Bryssel,  
Ludovic Rodriguez, Bryssel, Belgia-Belgien(BE)

(74) Leitzinger Oy

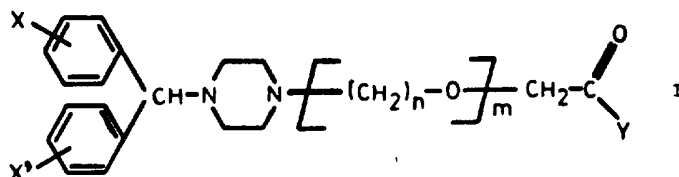
(54) Menetelmä valmistaa terapeuttisesti aktiivista 2-/4-(difenyylimetyyli)-  
-1-piperatsinyyli/-etikkahappoa tai sen amidia - Förfarande för fram-  
ställning av terapeutiskt aktiv 2-/4-(difenylmetyl)-1-piperazinyli/-  
-ättiksyror eller dess amid

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee

2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/-etikkahappoja,  
niiden amideja ja niiden suoloja, niiden valmistusmenetelmiä  
ja terapeuttisia seoksia.

Näillä yhdisteillä on kaava I



jossa Y = -OH tai -NH<sub>2</sub>; ja X ja X' = H, halogeeni, alkoksi  
tai trifluorimetyyli; m = 1 tai 2 ja n = 1 tai 2.

2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/-etikkahappojen  
amidit valmistetaan joko saattamalla 1-(difenyylimetyyli)-  
piperatsiini reagoimaan omega-halogeeniasetamidin kanssa  
tai saattamalla omega-4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsi-  
nyyli/-alkanolin alkalimetallisuola reagoimaan 2-halogeeni-  
asetamidin kanssa tai myös saattamalla ammoniakki reagoimaan  
2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/-etikkahapon  
halogenidin tai alkyyliesterin kanssa, kun taas 2-/4-  
(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/-etikkahapot valmistetaan  
hydrolysoimalla vastaava amidi tai alempi alkyyliesteri.

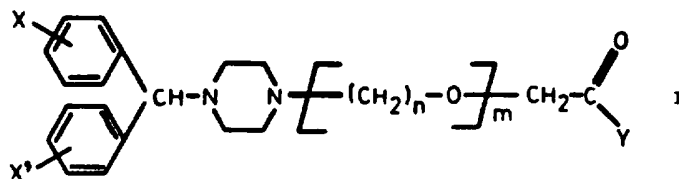
Näillä yhdisteillä on erityisesti antiallergeeninen, spasma-  
lyyttinen ja antihistamiininen aktiivisuus.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänföer sig till  
 2-[4-(difenylmetyl)-1-piperaziny]ättiksyror, deras amider  
 och deras salter, framställningsmetoder och terapeutiska bland-  
 ningar av dessa. Föreningarna har formeln I, där Y = -OH eller  
 -NH<sub>2</sub>; och X och X' = H, halogen, alkoxi eller trifluormetyl;  
 m = 1 eller 2 och n = 1 eller 2.

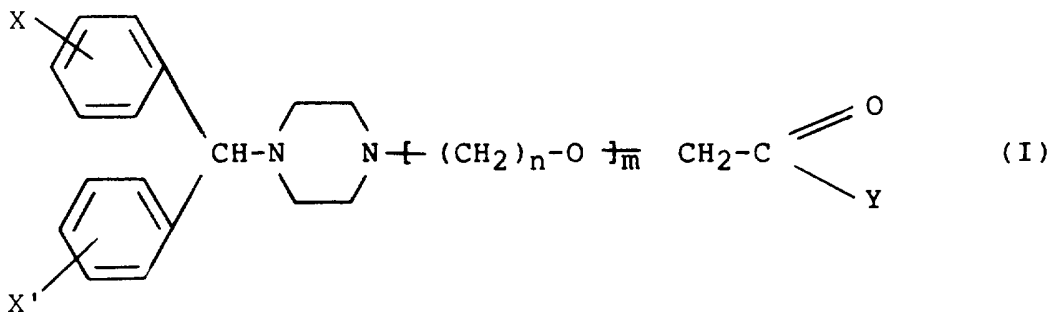
2-[4-(difenylmetyl)-1-piperaziny]ättiksyrorernas amider fram-  
 ställes antingen genom att bringa 1-(difenylmetyl)-piperazin  
 att reagera med omega-halogenacetamid eller genom att bringa omega-4-  
 (difenylmetyl)-1-piperaziny]alkanolens alkalimetallsalt att  
 reagera med 2-halogenacetamid eller också genom att bringa  
 ammoniak att reagera med 2-[4-(difenylmetyl)-1-piperaziny]-  
 ättiksyrans halogenid eller alkylester, medan åter 2-[4-  
 (difenylmetyl)-1-piperaziny]ättiksyrorerna framställes genom  
 att hydrolysera motsvarande amid eller lägre alkylester.

Dessa föreningar har speciellt en antiallergisk, spasmolytisk  
 och antihistaminisk verkan.



Menetelmä valmistaa terapeuttisesti aktiivista 2-[4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-etikkahappoa tai sen amidia -  
 Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiv 2-[4-(difenyylimetyl)-1-piperazinyl/-ättiksyror eller dess amid

Oheisen keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa terapeuttisesti aktiivista 2-[4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-etikkahappoa tai sen amidia, joilla on kaava



jossa

Y on -OH-ryhmä tai -NH<sub>2</sub>-ryhmä,

X ja X' tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyatomia, halogeeniatomia, suoraa tai haaraketjuista alempaa alkoksiradikaalia tai trifluorimetyyliradikaalia,

m on 1 tai 2, ja

n on 2,

tai sen toksitonta, farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Tässä yhteydessä käytettynä nimitys "alempi alkoksi" tarkoittaa sekä suoraketjuisten että haarautuneiden 1 - 4 hiiliatomisten alifaattisten alkoholien tähteitä, kuten metoksia,

etoksia, propoksia ja vastaavia. Halogeeniatomi on parhaiten kloori- tai fluoriatomi.

Tässä yhteydessä käytettynä ilmaisu "toksittomat, farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" tarkoittaa kaavan I mukaisten happojen ja amidien additiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen, kuten etikkahapon, sitruunahapon, meripihkahapon, askorbiinihapon, suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon ja fosforihapon kanssa ja niiden lisäksi myös kaavan I mukaisien happojen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, kuten metallisuoloja (esimerkiksi natrium- tai kaliumsuola), ammoniumsuoloja, amiinisuoloja ja aminohapposuoloja.

Nämä farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa kaavan I mukaisista yhdisteistä sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia. Erytyisesti ne ovat hyödyllisiä antiallergeenisina, antihistamiinisina, bronkodillatoivina ja antispasmodisina aineina.

Niille on lisäksi tunnusomaista se, että niillä on minimaaliset keskushermostojärjestelmää kiihottavat tai depressoivat vaikutukset, joita usein havaitaan tavanomaisilla antihistamiiniaineilla. Niillä on lisäksi mielenkiintoisia anesteettisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia ja ne ovat myös aktiivisia serebraalisessa ja kardiovaskulaarisissa toimintavajavuuksissa.

2-[4-[(4-kloorifenyyli)fenyylimetyyli]-1-piperatsinyyli]-asetamidin (kaava I:  $Y = NH_2$   $X = p-Cl$ ;  $X' = H$ ; mutta  $m = 0$ ) aktiivisuutta hypokolestereemisena aineena on tutkittu H.B. Wright'in ja D.L. Martin'in artikkelissa (J.med.Chem. 11,

(1968), 390 - 391)), mutta saadut tulokset eivät olleet kovin rohkaisevia.

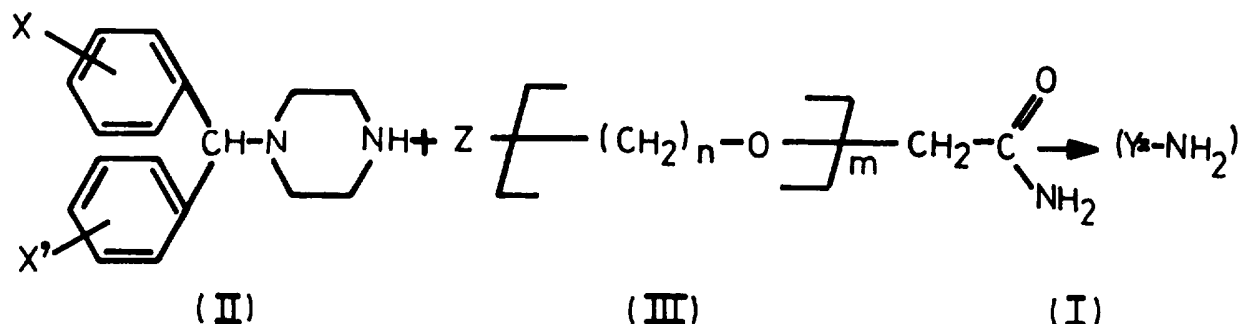
Ruotsalaisessa patenttijulkaisussa 380 022 on kuvattu (difenyylimetyyli)-piperatsiineja, jossa typpi-atomi on substituoitu esimerkiksi aminokarbonyylimetyylillä (3,4,5-trimetoksi)fenyyliaminokarbonyylimetyylillä, pyrrolidinokarbonyylimetyylillä, morfolinokarbonyylimetyylillä, asetonyylillä ja etoksikarbonyylimetyylillä. Näillä (difenyyli)metyyli-piperatsiineilla on koronaaridillatoiva, hypotensiivinen, diureettinen, papaveriinimainen, analgeettinen ja hengityselimiä virkistävä vaikutus.

Suorittamamme farmakologiset kokeet osoittavat, että näiden yhdisteiden antiallergeenisilla, antispasmodisilla ja antihistamiiniaktiivisuuksilla on vain vähän mielenkiintoa (kts. B. Pharmacology).

US-patenttijulkaisu 2 899 436 kuvaa (difenyylimetyyli)-piperatsiineja, jossa typpi-atomin substituentti on  $(\text{CH}_2)_n\text{-OR}$ -ryhmä, jossa  $n$  on 1 - 6 ja  $R$  on muunmuassa hydroksi-alkyyli-ryhmä. Eräs julkaisun suositelluimmista yhdisteistä on 2-[2-[4-[(4-kloorifenyyli)-fenyylimetyyli]-1-piperatsiinyli]-etoksi]-etanolin hydrokloridi, jota käytetään rauhoittavana lääkkeenä. Näillä tunnetuilla yhdisteillä on antihistamiininen vaikutus, mutta niillä on huomattavia sivuvaikutuksia, ne aiheuttavat uneliaisuutta ja vähentävät keskittymiskykyä.

Kaavan I mukaiset amidit ( $Y = \text{-NH}_2$ ) voidaan valmistaa seuraavilla menetelmillä:

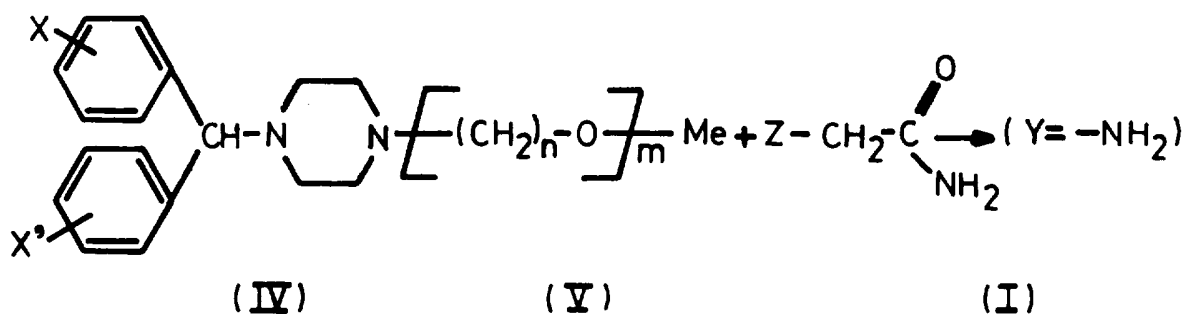
I.1. Kaavan II mukainen 1-(difenyylimetyyli)-piperatsiini saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen omega-halogeeni-asetamidin kanssa seuraavan kaavion mukaisesti.



jossa X, X', m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on halogeeniatomi.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti kuumentamalla reaktioseosta useita tunteja 80 - 150<sup>o</sup>C:ssa inertissä liuottimessa, joka on parhaiten alifaattinen alkoholi, alifaattinen ketoni, esimerkiksi metyylietyyliketoni, tai aromaattinen hiilivety, kuten tolueeni tai ksyleeni, happoakseptorin läsnäollessa. Näitä ovat esimerkiksi tertiäärinen orgaaninen emäs, esimerkiksi trietyyliamiini, tai epäorgaaninen emäs, esimerkiksi natriumkarbonaatti.

I.2. Kaavan IV mukaisen omega-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsiinyli/-alkonolin alkalimetallisuola saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen 2-halogeenisasetamidin kanssa seuraavan kaavion mukaisesti:





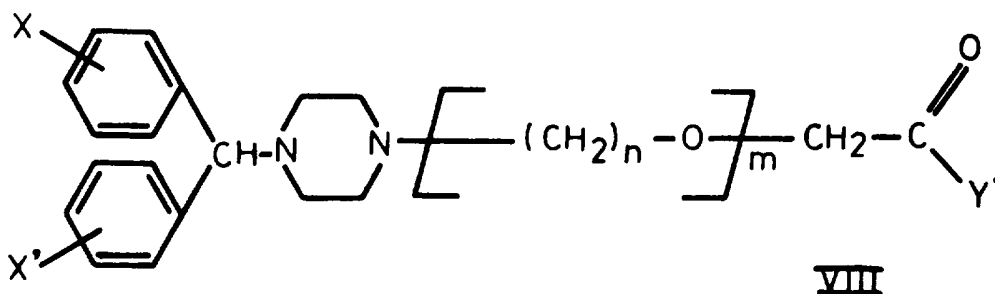
alkyyli- ja alkyyliradikaali.

Halogeeniatomi voi olla esimerkiksi kloori- tai bromiatomi ja alkyyliradikaali voi olla esimerkiksi metyyli- tai etyyli- ja alkyyliradikaali.

Kun W on halogeeniatomi, kaavan I mukainen happo, jossa Y on hydroksyyli- tai alkyyliryhmä, valmistetaan ensin jäljempänä kuvatulla menetelmällä II ja muunnetaan sen jälkeen vastaavaksi halogenidiksi menetelmillä, jotka yleisesti tunnetaan tämän tyyppisen yhdisteen valmistamisessa. Tämän jälkeen näin saatu happohalogenidi saatetaan reagoimaan ammoniakin kanssa inertissä liuotuksessa.

Kun W on -OR'-radikaali, valmistetaan ensin kaavan VII mukainen esteri jollakin jäljempänä kuvatulla menetelmällä. Tämän jälkeen tämä esteri saatetaan reagoimaan ammoniakin kanssa inertissä liuotuksessa 0°C ja ympäröivän lämpötilan välisessä lämpötilassa. Tämä reaktio voidaan mahdollisesti suorittaa katalyytin, kuten natriummetoksidin läsnäollessa.

II. Kaavan I mukaiset hapot, joissa Y on hydroksyyli- tai alkyyliryhmä, voidaan valmistaa hydrolysoimalla emäksisessä ympäristössä 2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/-etikkahapon funktionaalinen johdos, so. kaavan VIII mukainen amidi tai alempi alkyyliesteri





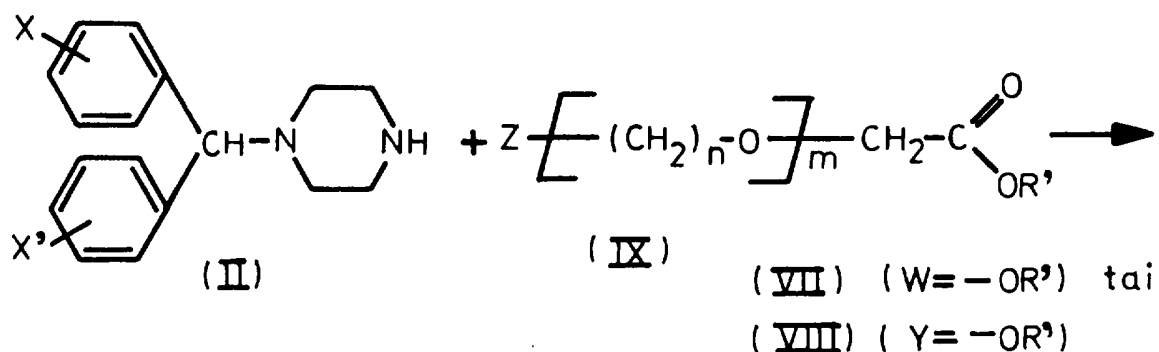
jossa X, X', m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y' on -NH<sub>2</sub>-ryhmä tai -OR'-ryhmä, jossa R' on alempi alkyyliradikaali, esimerkiksi metyyli- tai etyyli- radikaali.

Tämä hydrolyysi suoritetaan epäorganisen emäksen, kuten natrium- tai kaliumhydroksidin avulla vesipitoisessa tai vesi-alkoholipitoisessa ympäristössä, esimerkiksi vesipitoisessa metanolissa, etanolissa tai vastaavassa lämpötilassa, joka on 20°C ja reaktioseoksen refluksointilämpötilan välillä.

Kaavan VIII mukaiset amidit, joissa Y' on -NH<sub>2</sub>, voidaan valmistaa jollakin edellä kuvatulla menetelmällä I.1 - I.3.

Mitä taas tulee kaavan VII mukaisiin estereihin, joissa W on -OR', ja kaavan VIII mukaisiin estereihin, joissa Y' on -OR', niitä voidaan valmistaa eri menetelmillä, esimerkiksi:

a) Kaavan II mukainen 1-(difenyylimetyyli)-piperatsiini saatetaan reagoimaan kaavan IX mukaisten alempi alkyyli-omega-halogeeni-asetaatin kanssa seuraavan kaavion mukaisesti:

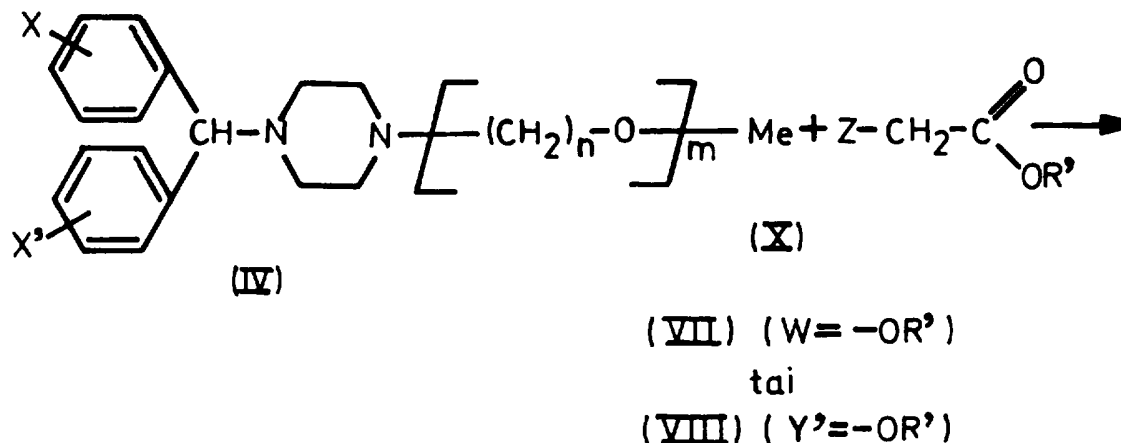


jossa X, X', m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, R'

on alempi alkyyli radikaali ja Z on halogeeniatomi. Siten R' voi olla esimerkiksi metyyli- tai etyyliradikaali ja Z voi olla kloori- tai bromiatomi.

Tämä reaktio suoritetaan yleensä kuumentamalla reaktioseosta useita tunteja 80 - 150°C:ssa inertissä liuottimessa, kuten bentseenissä, toluenissa tai ksyleenissä, kun mukana on happoakseptoria, kuten tertiääristä orgaanista emästä, esimerkiksi trietyyliamiinia, tai epäorgaanista emästä, kuten natriumkarbonaattia;

b) Kaavan IV mukainen omega-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsiinyyli/-alkanolin alkalimetallisuola saatetaan reagoimaan kaavan X mukaisen 2-halogeenietikkahapon alemman alkyyliesterin kanssa seuraavan kaavion mukaisesti:



jossa R', X, X', m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Me on alkalimetalliatomi.

Kaavan IV mukaisen alkalimetallisuolan ja kaavan X mukaisen halogenoidun esterin välinen reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa 0°C ja reaktioseoksen refluksointilämpötilan välisessä lämpötilassa.

Seuraavat esimerkit selventävät oheista keksintöä:

Esimerkki 1. Kaavan I mukaisten amidien (Y = -NH<sub>2</sub>) valmistaminen

1.1. 2-/2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/-etoksi/-asetamidi-dihydrokloridi (menetelmä I.1.).

Seosta, joka sisältää 37,8 g (0,15 moolia) 1-(difenyylimetyyli)-piperatsiinia, 27,5 g (0,2 moolia) 2-(2-kloorietoksi)-asetamidia ja 26,5 g vedetöntä natriumkarbonaattia 120 ml:ssa ksyleeniä, kuumennetaan 4 tuntia 90 - 120°C:ssa. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisätään 120 ml bentseeniä, muodostunut sakka erotetaan suodattamalla ja orgaaninen faasi uutetaan laimealla suolahapolla (30 ml väkevää suolahappoa ja 100 ml vettä). Lisätään 40 ml natriumhydroksidin väkevää vesiliuosta ja tämän jälkeen uutetaan bentseenillä. Bentseeniliuos pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumkarbonaatilla ja bentseeni haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös hierretään dietyylieetterin kanssa ja annetaan kiteytyä. 2-/2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-asetamidia saadaan 73 % saannolla teoreettisesta; sp. 119 - 120°C.

Etanolissa valmistetun dihydrokloridin sulamispiste on 230°C (hajoaa).

Analyysi, C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2 HCl, %

Lask.: C 59,15 H 6,85 N 9,85 Cl<sup>-</sup> 16,63

Saatu: 58,99 6,80 9,79 16,46

Myös seuraavat yhdisteet valmistetaan edellä kuvatulla menetelmällä:

- 2-/2-/4-/(4-kloorifenyylifenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-asetamidi; saanto 47 % teoreettisesta; sp. 111 - 112°C, etanolista uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Analyysi,  $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$ , %

Lask.: C 65,02 H 6,71 N 10,83 Cl 9,14

Saatu: 64,59 7,00 10,82 9,54

- 2-/2-/2-(4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/etoksi/-asetamidi; tuotetta, jota on saatu puhdistamattomassa tilassa käytännöllisesti katsoen kvantitatiivinen saanto, voidaan käyttää sellaisenaan enempää puhdistamatta vastaavan hapon valmistuksessa (kts. esimerkki 2.2).

-2-/2-/2-/4-/(4-kloorifenyli)fenyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/-etoksi/etoksi/-asetamidi; tuotetta, jota on saatu puhdistamattomasta tilasta käytännöllisesti katsoen kvantitatiivinen saanto, voidaan käyttää sellaisenaan enempää puhdistamatta vastaavan hapon valmistuksessa (kts. esimerkki 2.2).

- 2-/2-/4-/(4-fluorifenyli)fenyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/-etoksi/-asetamidi; saanto 54,7 % teoreettisesta; sp. 105 - 107°C asetonitriilistä uudelleenkitäytämisen jälkeen.

Analyysi,  $C_{21}H_{26}FN_3O_2$ , %

Lask.: C 67,90 H 7,09 N 11,31

Saatu: 68,3 7,40 11,21

- 2-/2-/4-/(2-kloorifenyli)fenyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/-etoksi/-asetamidi; saanto 57 % teoreettisesta; sp. 129 - 130°C bentseenistä uudelleenkitäytämisen jälkeen.

Analyysi,  $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$ , %

Lask.: C 65,0 H 6,75 N 10,8 Cl 9,4

Saatu: 66,3 7,0 10,6 9,7

Myös tämän amidin dihydrokloridi valmistettiin; se sisältää hieman monohydrokloridia. Sp. 218 - 220°C isopropyylialkoholista uudelleenkitäytämisen jälkeen.

Analyysi,  $C_{21}H_{26}ClN_3O_2 \cdot 2 HCl$ , %

Lask.: C 54,72 H 6,12 N 9,11 Cl<sup>-</sup> 15,38 Cl<sup>kok</sup> 23,08

Saatu: 55,69 6,52 9,20 11,86 20,27

- 2-/2-/4-/(4-metoksifenyyli)fenyyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/-etoksi-asetamidi-dihydrokloridi; saanto 20 % teoreettisesta; sp. 175 - 176°C asetonitriilistä uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Analyysi,  $C_{22}H_{29}N_3O_3 \cdot 2 HCl$ , %

Lask.: C 57,8 H 6,8 N 9,2 Cl<sup>-</sup> 15,5

Saatu: 57,8 7,2 9,5 15,9

- 2-/2-/2-/4-//4-(trifluorimetyyli)fenyyli/fenyyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/-etoksi/etoksi/-asetamidi;

- 2-/2-/2-/4-/bis(4-fluorifenyyli)metyyli/-1-piperatsinyyli/-etoksi/etoksi/-asetamidi

1.2. 2-/2-/2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-etoksi/-asetamidi-dihydrokloridi (menetelmä I.2).

24,2 g (0,53 moolia) natriumhydridiä lisätään liuokseen, joka sisältää 172,9 g (0,508 moolia) 2-/2-/4-(difenyyli-metyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-etanolia 180 ml:ssa dimetyyliformamidia. Kun lisäys on suoritettu, reaktioseosta kuumennetaan 30 minuuttia 40°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 10 minuutin kuluessa 60 g (0,624 moolia) 2-kloori-asetamidia. Reaktioseoksen lämpötila nousee 40°C:een ja se pidetään tässä lämpötilassa vielä 30 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 30 ml vettä ja tämän jälkeen haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös suspendoidaan 1 litraan vettä ja saatu suspensio uutetaan bentseenillä. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja sen jälkeen haihdutetaan. Haihdutusjäännös puhdistetaan kromatograafisesti silikageelipylväessä (eluoaintiaine: kloroformi-etanoli 95:5 tilavuus/tilavuus). Saatu tuote liuotetaan 45 ml:aan etanolia ja liuokseen lisätään 24 ml 5,1 N suolahapon etanoliliuosta. Näin saadaan 8 % saannolla teoreettisesta eli 19 g 2-/2-/2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/etoksi/-asetamidi-dihydrokloridia; sp. 196 - 197°C asetonitriilistä uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Analyysi,  $C_{23}H_{31}N_3O_3 \cdot 2 HCl$ , %

Lask.: C 58,72 H 7,07 N 8,93  $Cl^-$  15,07

Saatu: 58,29 6,83 8,44 15,01

Seuraava yhdiste valmistetaan edellä kuvatulla menetelmällä:

- 2-/2-/2-/4-/(4-kloorifenylyli)fenyyylimetyyli/-1-piperatsi-  
nyyli/etoksi/etoksi/-asetamidi-dihydrokloridi; tuote kiteytyy  
uudelleen isopropyylialkoholista sisältäen yhden molekyylin  
kiteytysliuotinta. Saanto 11 % teoreettisesta; sp. 100 -

102°C. Analyysi,  $C_{23}H_{30}ClN_3O_3 \cdot C_3H_7OH \cdot 2 HCl$ , %

Lask.: C 55,27 H 7,16 N 7,43  $Cl^-$  12,55  $Cl^{kok.}$  18,22

Saatu: 53,10 6,93 7,18 12,56 18,79

1.3. 2-/2-/4-/(4-kloorifenylyli)fenyyylimetyyli/-1-piperatsi-  
nyyli/-etoksi-asetamidi (menetelmä I.3).

2,3 g (0,0057 moolia) metyyli 2-/2-/4-/(4-kloorifenylyli)-  
fenyyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/etoksi-asetatti liuotetaan  
100 ml:aan vedetöntä metanolia. Tämä liuos jäähdytetään  
5 - 10°C:een ja sen jälkeen liuoksen läpi kuplitetaan  
ammoniakkia 20 tuntia. Liuotin haihdutetaan tyhjiössä  
ja jäännös hierretään dietyylieetterin kanssa ja seoksen  
annetaan kiteytyä. Saadaan 1,2 g 2-/2-/4-/(4-kloorifenylyli)-  
fenyyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/-etoksi/-asetamia;  
saanto 54 % teoreettisesta; sp. 109 - 110°C.

Analyysi,  $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$ , %

Lask.: C 65,02 H 6,71 N 10,83 Cl 9,54

Saatu: 65,13 6,59 10,95 9,14

Lähtöaineena käytetty metyyli 2-/2-4-/(4-kloorifenylyli)-  
fenyyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/etoksi-asetatti valmistetaan  
seuraavalla tavalla:

Seosta, joka sisältää 87 g (0,30 moolia) 1-/(4-kloorifenylyli)-  
fenyyylimetyyli/-piperatsiinia, 58 g (0,38 moolia) metyyli  
(2-kloorietoksi)-asetattia ja 40,3 g (0,38 moolia) natrium-

karbonaattia 500 ml:ssa vedetöntä ksyleeniä, kuumennetaan refluksoiden 40 tuntia samalla sekoittaen hyvin. Sen jälkeen reaktioseos jäädytetään ja suodatetaan ja kiinteä aine pestään bentseenillä. Pesty kiinteä aine heitetään pois. Suodos haihdutetaan kuiviin ja haihdutusjäännös poistetaan kromatograafisesti silikapylväessä (eluintiaine: kloroformi:metanoli 97:3 tilavuus/tilavuus). Näin saadaan 34 g (27,8 % teoreettisesta) haluttua metyyliesteriä.

Analyysi,  $C_{22}H_{27}ClN_2O_3$ , %

Lask.: C 65,60 H 6,70 N 6,95

Saatu: 63,87 6,55 6,59

Valmistettiin myös tämän esterin kaksi seuraavaa additiosuola:

- dihydrokloridi; sp. 123 - 125°C

Analyysi,  $C_{22}H_{27}ClN_2O_3 \cdot 2 HCl$ , %

Lask.: C 55,50 H 6,10 N 5,89  $Cl^-$  14,92

Saatu: 55,20 6,23 5,65 13,2

- dimaatti, sp. 128 - 130°C

Analyysi,  $C_{30}H_{35}ClN_2O_{11}$ , %

Lask.: C 56,70 H 5,51 N 4,41

Saatu: 57,01 5,22 4,45

## Esimerkki 2. Kaavan I (Y = OH) mukaisten happojen valmistaminen

### 2.1. 2-/2-/4-/(4-kloorifenyly)fenyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/etoksi/-etikkahappo (menetelmä II).

16,8 g (0,0417 moolia) metyyli 2-/2-/4-/(4-kloorifenyly)fenyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/etoksi/-asettaattia (valmistettu edellä esimerkissä 1.3 kuvatulla tavalla) liuotetaan 65 ml:aan absoluuttista etanolia. Sen jälkeen liuokseen lisätään 42 ml kaliumhydroksidin 1 N etanoliliuosta ja reaktioseosta kuumennetaan refluksoiden 4 tuntia. Tämän

jälkeen jäädytetään ja sakka poistetaan suodattamalla dietyylieetteripesun jälkeen. Suodos haihdutetaan kuiviin ja haihdutusjäännös hierretään dietyylieetterin kanssa ja seoksen annetaan kiteytyä. Näin saadaan 10,5 g hygroskooppista kalium 2-/2-/4-/(4-kloorifenylyli)fenyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/etoksi/-asetaatia. Saanto on 59 % teoreettisesta; sp. 161 - 163°C.

Analyysi,  $C_{21}H_{24}ClN_2O_3K$ , %  
 Lask.: C 59,0 H 5,63 N 6,56  
 Saatu: 57,97 5,77 6,48

Kaliumsuola liuotetaan 100 ml:aan vettä ja pH säädetään arvoon 4 10-prosenttisella suolahapolla. Liuos uutetaan kloroformilla ja orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen se haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös hierretään dietyylieetterin kanssa ja seoksen annetaan kiteytyä. Näin saadaan 7,5 g 2-/2-/4-/(4-kloorifenylyli)fenyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/etoksi/-etikkahappoa. Saanto 81 % teoreettisesta; s. 110 - 115°C.

Analyysi,  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3$ , %  
 Lask.: C 64,80 H 6,48 N 7,20  
 Saatu: 62,3 6,48 6,92

Vastaava dihydrokloridi, joka on valmistettu 80 % saannolla teoreettisesta toluenista, sp. on 225°C.

Analyysi,  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2 HCl$ , %  
 Lask.: C 54,60 H 5,85 N 6,07  $Cl^-$  15,38  $Cl^{kok.}$  23,07  
 Saatu: 54,42 5,60 6,01 15,29 23,08

## 2.2 2-/2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-etikkahappo (menetelmä II).

Seosta, joka sisältää 19 g (0,054 moolia) 2-/2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-asetamidia (valmistettu esimerkissä 1.1 kuvatulla tavalla) 200 ml:ssa etanolia ja 27 ml natriumhydroksidin 4 N etanoliliuosta, kuumennetaan refluksoiden 3 tuntia. Reaktioseos säädetään pH-arvoon 6,3 lisäämällä 29,7 ml 3,61 N suolahappoa, minkä jälkeen



etanoli haihdutetaan pois tyhjiössä. Saatu sakka erotetaan suodattamalla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 17,4 g puhdistamatonta 2-/2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-etikkahappoa. Saanto 91 % teoreettisesta; sp. 100°C

Analyysi,  $C_{21}H_{26}N_2O_3$ , %

Lask.: C 71,1 H 7,39 N 7,90

Saatu: 69,1 7,07 7,12

Vastaavan dihydrokloridin sulamispiste on 217 - 218°C isopropyylialkoholista uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Analyysi,  $C_{21}H_{26}N_2O_3 \cdot 2 HCl$ , %

Lask.: C 59,02 H 6,60 N 6,55 Cl<sup>-</sup> 16,59

Saatu: 58,83 6,94 6,33 15,90

Edellä kuvatulla menetelmällä valmistetaan seuraavat yhdisteet:

- 2-/2-/2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-etoksi/-etikkahappo-dihydrokloridi; saanto 57 % teoreettisesta; sp. 85°C (lyofilisoitu; hajoaa).

Analyysi,  $C_{23}H_{30}N_2O_4 \cdot 2 HCl$ , %

Lask.: C 58,60 H 6,84 N 5,94 Cl<sup>-</sup> 15,04

Saatu: 56,82 7,82 6,02 16,76

- 2-/2-/2-/4/(4-kloorifenyylifenyyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/etoksi/-etikkahappo-dihydrokloridi; saanto 82 % teoreettisesta; sp. 112°C (lyofilisoitu).

Analyysi,  $C_{23}H_{29}ClN_2O_4 \cdot 2 HCl$ , %

Lask.: C 54,6 H 5,78 N 5,54 Cl<sup>kok.</sup> 21,03

Saatu: 52,48 6,10 5,72 22,19

- 2-/2-/4/(4-fluorifenyylifenyyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-etikkahappo-hydraatti; saanto 100 % teoreettisesta; sp. ei terävä (70°C:sta lähtien tuote pehmenee vähitellen).

Analyysi,  $C_{21}H_{25}FN_2O_3 \cdot 3/2 H_2O$ , %

Lask.: C 63,1 H 7,0 N 7,0  
 Saatu: 63,7 7,6 6,9

- 2-/2-/4-/(4-metoksifenyyli)fenyylimetyyli/-1-piperatsi-  
 nylyli/etoksi/-etikkahappo-dihydrokloridi; saanto 35 %  
 teoreettisesta; sp. 214 - 217°C (asetonitriili; hajoo).

Analyysi, C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·2 HCl, %

Lask.: C 57,7 H 6,6 N 6,1 Cl<sup>-</sup> 15,5

Saatu: 53,2 6,5 6,0 17,5

- 2-/2-/4-/(2-kloorifenyyli)fenyylimetyyli/-1-piperatsi-  
 nylyli/etoksi/-etikkahappo; saanto 50 % teoreettisesta;  
 sp. 96 - 100°C (lyofilisoitu).

Analyysi, C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, %

Lask.: C 64,8 H 6,5 N 7,2 Cl 9,1

Saatu: 62,3 6,9 6,9 10,2

- 2-/2-/2-/4-//4-(trifluorimetyyli)fenyyli/fenyylimetyyli/-  
 1-piperatsinylyli/etoksi/etoksi/-etikkahappo

- 2-/2-/2-/4-/bis(4-fluorifenyyli)metyyli/-1-piperatsinyly-  
 li/etoksi/etoksi/-etikkahappo

## B. Farmakologia

Seuraavat oheisen keksinnön mukaiset yhdisteet testattiin  
 farmakologisesti; saadut tulokset on esitetty jäljempänä:

- 2-/2-/4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinylyli/etoksi/-  
 asetamidi-dihydrokloridi (yhdiste A, valmistettu esimerkissä  
 1.1);

- 2-/2-/4-/(4-kloorifenyyli)fenyylimetyyli/-1-piperatsinylyli/-  
 etoksi/-asetamidi (yhdiste B, valmistettu esimerkissä 1.1  
 ja 1.3);

- 2-/2-/4-/(4-fluorifenyyli)fenyylimetyyli/-1-piperatsinylyli/-  
 etoksi/-asetamidi (yhdiste C, valmistettu esimerkissä

1.1);

- 2-/2-/4-/(2-kloorifenyyli)fenyyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/-etoksi/-asetamidi-dihydrokloridi (yhdiste D, valmistettu esimerkissä 1.1);

- 2-/2-/4-/(4-metoksifenyyli)fenyyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/-etoksi/-asetamidi-dihydrokloridi (yhdiste E, valmistettu esimerkissä 1.1);

- 2-/2-/2-/4-(difenyyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-etoksi/-asetamidi-dihydrokloridi (yhdiste F, valmistettu esimerkissä 1.2);

- 2-/2-/2-/4-/(4-kloorifenyyli)fenyyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/etoksi/etoksi/-asetamidi-dihydrokloridi (yhdiste G, valmistettu esimerkissä 1.2);

- kalium 2-/2-/4-/(4-kloorifenyyli)fenyyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/etoksi-asetatti (yhdiste H, valmistettu esimerkissä 2.1);

- 2-/2-/4-/(4-kloorifenyyli)fenyyylimetyyli/-1-piperatsinyyli/-etoksi/-etikkahappo (yhdiste I, valmistettu esimerkissä 2.1);

- 2-/2-/4-/(4-kloorifenyyli)fenyyylimetyyli/1-piperatsinyyli/etoksi/-etikkahappo-dihydrokloridi (yhdiste J, valmistettu esimerkissä 2.1);

- 2-/2-/4-(difenyyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi-etikkahappo (yhdiste K, valmistettu esimerkissä 2.2);

- 2-/2-/2-/4-(difenyyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/etoksi/-etoksi/-etikkahappo-dihydrokloridi (yhdiste L, valmistettu esimerkissä 2.2);

- 2-/2-/2-/4-/(4-kloorifenyyli)fenyyylimetyyli/-1-piperatsi-

nyyli]etoksi]etoksi]-etikkahappo-dihydrokloridi (yhdiste M, valmistettu esimerkissä 2.2);

- 2-[2-[4-[(4-fluorifenyyli)fenyyylimetyyli]-1-piperatsinyyli]etoksi]-etikkahappo-hydraatti (yhdiste N, valmistettu esimerkissä 2.2);

Seuraavilla yhdisteillä, jotka eivät sisälly tähän keksintöön (yleinen kaava I, mutta jossa  $m = 0$ ) suoritettiin myöskin samat farmakologiset kokeet:

- 2-[4-(difenyyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-asetamidi (yhdiste 1, valmistettu menetelmällä, joka on kuvattu ruotsalaisessa patenttijulkaisussa 380 022); sp. 204°C

- 2-[4-[(4-kloorifenyyli)fenyyylimetyyli]-1-piperatsinyyli]-asetamidi (yhdiste 2; kts. H.B. Wright ja D.L. Martin, loc.cit.; valmistettu myös menetelmällä, joka on kuvattu ruotsalaisessa patenttijulkaisussa 380 022); sp. 145°C

- 2-[4-(difenyyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-etikkahappo (yhdiste 3, valmistettu menetelmällä II, esimerkki 2.2); sp. 176°C

- 2-[4-[(4-kloorifenyyli)fenyyylimetyyli]-1-piperatsinyyli]-etikkahappo (yhdiste 4, valmistettu myös menetelmällä II, esimerkki 2.2); sp. 106 - 108°C.

- etyyli-2-[4-[(4-kloorifenyyli)fenyyylimetyyli]-1-piperatsinyyli]-asetatidihydrokloridi (yhdiste 5, valmistettu ruotsalaisen patenttijulkaisun 380 022 mukaisella menetelmällä; sp. 180°C (hajoten).

Lisäksi seuraavaa US-patenttijulkaisun 2 899 434 mukaista yhdistettä on kokeiltu

hydroksatsiini = 2-[2-[4-[(4-kloorifenyyli)fenyyylimetyyli]-1-piperatsinyyli]etoksi]-etanoli-dihydrokloridi.

### 1. Antiallergeeninen aktiivisuus

Tämä aktiivisuus määritettiin PCA-menetelmällä (passive cutaneous anaphylaxis) (kts. J. Goose ja A.M.J.N. Blair, *Immunology*, 16, (1969), 749 - 760; ja U. Martin ja D. Roemer, *Arzneimittel-Forschung*, 28, (5), (1978), 770 - 782).

Käytettiin naarasrottia, joiden kyljet on osittain ajeltu. Eläimet herkistettiin passiivisesti injisoimalla näin ajeltuun vyöhykkeeseen intradermaalisesti 0,05 ml IGE-antiovalbumiini-seerumia sellaisena laimennoksena, että PCA-testin aikana injektiokohtaan ilmestyy selvä täplä, jonka pinta-ala on noin 100 mm<sup>2</sup>.

72 tunnin kuluttua injisoinnista annetaan intravenöösisti 9,25 ml allergeeniliuosta, joka sisältää värjäysainetta (5 mg ovalbumiinia ja 5 mg Evans Blue-väriä 0,25 ml:ssa natriumkloridin 0,9-prosenttista vesiliuosta). Intradermaalisen injektion kohtaan ilmestyy selvä sininen täplä, jonka pinta-ala mitataan.

Oheisen keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus testataan suorittamalla toimenpide samalla tavoin; mutta:

- tutkittavaa yhdistettä annetaan oraalisesti 72 tuntia seerumin injisoinnin jälkeen;
- 0,25 ml allergeeniliuosta injisoidaan intravenöösisti 15 minuuttia tämän antamisen jälkeen;
- sinisen täplän pinta-ala mitataan 30 minuuttia allergeenin antamisen jälkeen.

Seuraavassa taulukossa I on annettu immunologiset annokset (ID 50, µmol/kg), jotka pienentävät värillisen täplän

pinta-alaa 50 % keskimäärin kaikissa testeissä käytetyissä eläimissä.

Tästä taulukosta voidaan havaita, että oheisen keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia annettuna per os, kun taas natriumkromoglykaatti ei ole aktiivinen tällä antamistavalla, vaikka sen antiastmaattinen aktiivisuus on yleisesti tunnettu, kun sitä annetaan itravenöösisti. Toisaalta yhdisteillä 1, 2, 3, 4 ja 5 (eivät tämän yhdisteen mukaisina; m = 0) näyttää olevan vain vähän mielenkiintoa.

#### TAULUKKO I

<u>Tutkittu yhdiste</u>	<u>ID 50 per os, <math>\mu\text{mol/kg}</math></u>
Natriumkromoglykaatti	inaktiivinen
B	36,5
C	18,9
F	10,6
N	10,2
1	> 320
2	> 320
3	> 320
4	> 320
5	> 320

#### 2. Spasmolyttinen ja antihistamiininen aktiivisuus

Nämä aktiivisuudet mitataan marsulla H. Konzett'in ja R. Roessler'in menetelmällä (Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmakol. 195, (1940), 71-74) ja niitä verrataan teofylliinin aktiivisuuksiin.

Anestetisoituja ja kurarisoituja marsuja trintiloidaan keino-  
tekoisesti. Endotrakeaalinen paine mitataan. Toistuvia bron-

kospasmoja aiheutetaan injisoimalla peräkkäin ja nousevina annoksina intravenöösisti vastaavasti serotoniinia ja histamiinia. Myös tutkittavat yhdisteet annetaan intravenöösisti. Seuraavassa taulukossa II on esitetty yhdisteiden ne annokset (ID 50  $\mu\text{mol/kg}$ ), jotka estävät 50 % indusoitua bronkospasmoja keskimäärin kaikilla eläimillä.

TAULUKKO II

<u>Tutkittu yhdiste</u>	<u>Serotoniini</u>	<u>Histamiini</u>
Teofylliini	10	10
A	0,78	0,23
B	0,88	0,45
C	0,94	0,71
D	1,1	0,71
E	10,0	0,67
F	0,32	0,25
G	0,66	1,14
H	7,0	0,23
I	9,44	0,205
J	7,3	0,20
K	9,5	0,093
L	5,69	0,39
M	10,00	0,79
N	2,1	0,08
1	77	2,1
2	11	3,1
3	> 32	5
4	> 32	7,8
5	> 10	8,8
hydroksitsiini	-	1,62

Oheisen keksinnön mukaisilla yhdisteillä ei ole kolinergistä aktiivisuutta. Tästä taulukosta voidaan havaita, että oheisen

keksinnön mukaisilla yhdisteillä on merkittävän hyvä aktiivisuus vastaavasti serotoniinilla ja histamiinilla indusoituihin bronkospasmoihin nähden ja samalla selvempi selektiivisyys jälkimmäisiä kohtaan. Sitä vastoin yhdisteillä 1, 2, 3, 4, 5 ja hydroksitsiini (eivät keksinnön mukaisia) näyttää olevan huomattavasti vähäisempi aktiivisuus.

Tämä testi on lisäksi osoittanut, että eräillä yhdisteillä, jotka on annettu yhtenä annoksena, on pitkään kestävä antihistamiininen aktiivisuus. Siten esimerkiksi yhdisteen J, joka on annettu intravenöösisti mäsulle 1 µmol/kg suuruisina annoksina, on yhä aktiivisuudestaan jäljellä 100 % 5 tunnin kuluttua.

### 3. Hiirien yleiskäyttäytyminen (Irwin'in testi)

Käyttäytymistä tutkitaan Irwin'in testillä (kts. S. Irwin, "General philosophy and methodology of screening: a multi-dimensional approach"; Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry, elokuu 3 - 7, 1959, Colby Junior College, New London).

Tutkittavia yhdisteitä annetaan nousevat annokset intraperitoneaalisesti kolmen uroshiiren (paino 18 - 22 g) ryhmille ja eläinten yleistä käyttäytymistä arvioidaan tunnettujen kriteerien perusteella.

Käytetään seuraavia vertailuyhdisteitä:

- hydroksitsiini = 2-[2-[4-[(4-kloorifenyyli)-fenyylimetyyli]-1-piperatsinyyli]etoksi]-etanoli;
- oksatsepam = 7-kloori-1,3-dihydro-3-hydroksi-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Seuraavassa taulukossa III on annettu annokset (mg/kg), jotka aiheuttavat eläimillä ensimmäiset merkit trankvilloitumisesta:



TAULUKKO III

<u>Tutkittu yhdiste</u>	<u>Trankvilloiva annos, mg/kg</u>
A	> 255
B	38,7
C	115
D	> 460
E	136
F	94
G	34
H	46,2
J	138
K	106
L	141
M	505
N	372
3	19
4	20,5
5	kiihotus
Hydroksitsiini	27
Oksatsepam	2,6

Tästä taulukosta havaitaan, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on vähäinen sedatiivinen vaikutus verrattuna vertailuyhdisteisiin. Lisäksi etyyliasetaatilla (yhdisteellä 5) on myös kiihottava vaikutus jo annoksella 13,5 mg/kg, joka vaikutus muuttuu keskushermostoa ärsyttäväksi annoksella 44,5 mg/kg.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden toksisuus osoittautuu tässä testissä lisäksi hyvin alhaiseksi.

Seuraavassa taulukossa IV on annettu keksinnön mukaisten yhdisteiden, jotka annetaan intraperitoneaalisesti hiirille, letaaliannokset, mg/kg (kaksi eläintä kolmesta):

TAULUKKO IV

<u>Tutkittava yhdiste</u>	<u>Letaaliannos (2/3), mg/kg</u>
A	255
B	232
C	386
D	460
E	456
F	282
G	339
H	277
I	116
J	138
K	708
L	942
M	505
N	372

Jos verrataan taulukkoja III ja IV (trankvilloiva annos ja letaaliannos) havaitaan, että eräillä yhdisteillä sedatiivinen vaikutus tulee näkyviin vasta annoksena, joka on lähellä letaalia annosta.

4. DL 50-letaaliannos

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden alhainen toksisuus on vahvistettu mittaamalla DL 50-toksisuus, kun yhdisteet annetaan per os. Yhdisteellä J on DL 50 annos siten Wistarrotilla 703 mg/kg urosrotalla ja 865 mg/kg naarasrotalla.

Hiirillä saman yhdisteen DL 50 on vastaavasti 600 mg/kg (uroshiiri) ja 752 mg/kg (naarashiiri).

5. Annostelu ja antamistapa

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset seokset voidaan antaa oraalisesti, parenteraalisesti tai

rektaaliksi. Ne voidaan antaa myös nenän kautta hengittämällä (aerosoli) tai salvoina tai emulsiovoiteina. Farmaseuttiset seokset, joita voidaan käyttää oraaliseen antamiseen, voivat olla kiinteitä tai nestemäisiä, esimerkiksi päällystämättöminä tai päällystettyinä tabletteina, pillereinä, lääkerakeina, gelatiinikapseleina, liuoksina, siirappeina tai vastaavina. Seokset, joita voidaan käyttää parenteraaliseen antamiseen, voivat olla mitä tahansa niitä farmaseuttisia seoksia, jotka tunnetaan tästä antamistavasta, esimerkiksi vesiliuokset tai öljyliuokset, suspensiot tai emulsiot. Rektaalista tietä tapahtuvaa antamistapaa varten seoksia, jotka sisältävät tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, käytetään yleensä puikkomuodossa.

Farmaseuttiset muodot, kuten injektiooliuokset, injektiosuspensiot, tabletit, tipat, lääkepuikot ja vastaavat valmistetaan tavanomaisilla farmaseuttisilla menetelmillä. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet sekoitetaan kiinteän tai nestemäisen, toksittoman ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa ja mahdollisesti sekoitetaan myös dispergointiaineen, hajotusaineen, stabilointiaineen ja vastaavan kanssa. Haluttaessa on mahdollista lisätä myös säilytysaineita, makeutusaineita, värjäysaineita ja vastaavia. Aktiivisen yhdisteen prosentuaalinen määrä farmaseuttisissa seoksissa voi vaihdella laajoissa rajoissa riippuen potilaasta ja antamistavasta ja erityisesti antamistajuudesta.

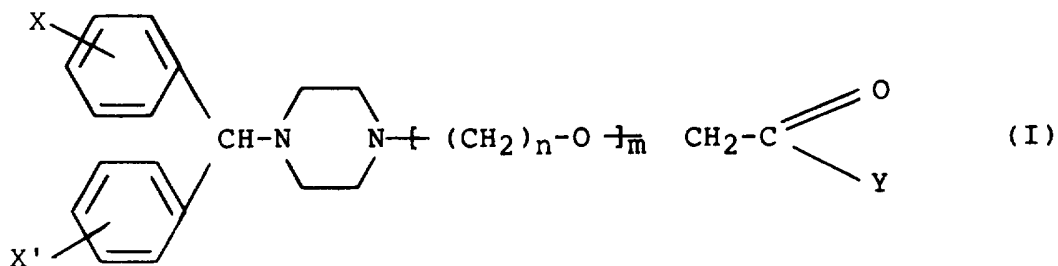
Mitä taas tulee annosteluun, niin se voi vaihdella laajalla annostusyksikkö-alueella, esimerkiksi 0,5 - 250 mg aktiivista yhdistettä.

Esimerkkinä yhdisteestä, joka sisältää oheisen keksinnön mukaista yhdistettä, on seuraavassa annettu per os antamiseen tarkoitettun gelatiinikapselin formulaatio:

Yhdiste J	100 mg
Laktoosi	67 mg
Magnesiumstearaatti	1 mg
Piidioksidi (Aerosil)	2 mg

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa terapeuttisesti aktiivista 2-[4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-etikkahappoa tai sen amidia, jolla on kaava



jossa

Y on -OH-ryhmä tai -NH<sub>2</sub>-ryhmä,

X ja X' tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyatomia, halogeeniatomia, suoraa tai haaraketjuista alempaa alkoksiradikaalia tai trifluorimetyyliradikaalia,

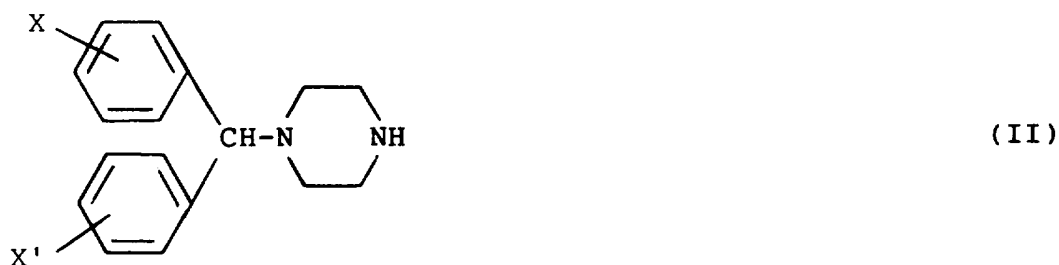
m on 1 tai 2, ja

n on 2,

tai sen toksitonta, farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa,

t u n n e t t u siitä, että

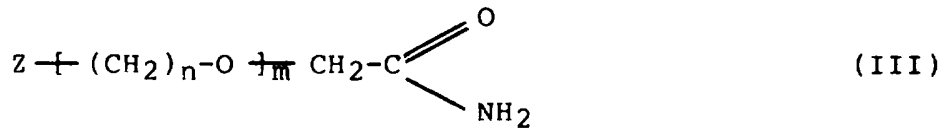
a) kaavan (II) mukainen 1-(difenyylimetyyli)-piperatsiini



jossa

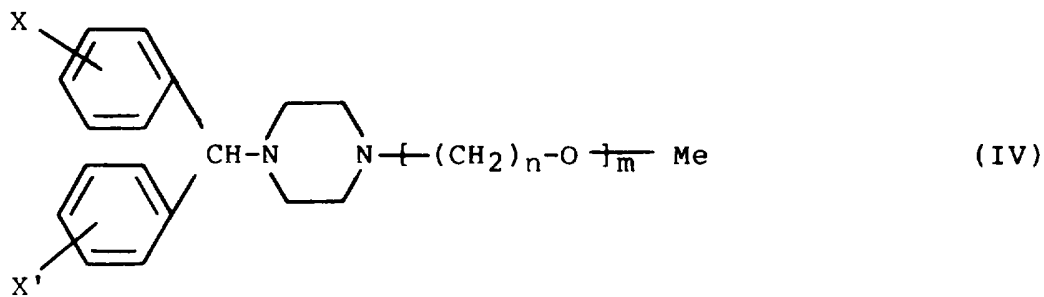
X ja X' tarkoittavat samaa kuin edellä saatetaan reagoimaan

inertissä liuottimessa ja happoakseptorin läsnäollessa kaavan (III) mukaisen omega-halogeeniasetamidin kanssa



jossa m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on halogeeni-  
atomi,

b) kaavan (IV) mukainen omega-[4-(difenyylimetyyli)-1-piperat-  
sinyyli]-alkanolin alkalimetallisuola



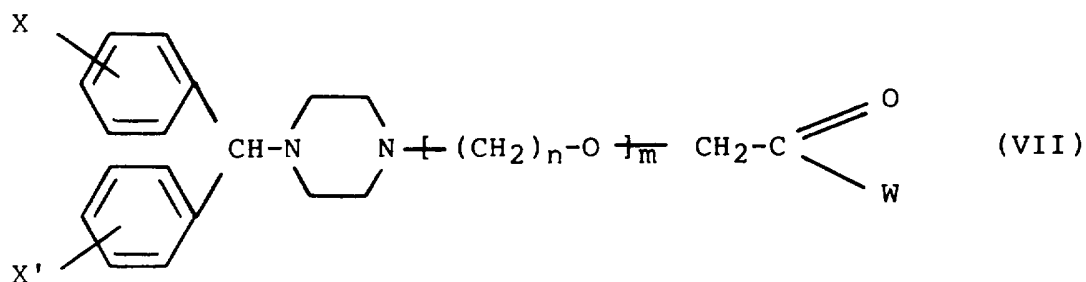
jossa

X ja X', m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Me on alkali-  
metalliatomi, saatetaan reagoimaan inertissä liuottimessa  
kaavan (V) mukaisen 2-halogeeniasetamidin kanssa



jossa Z on halogeeni-  
atomi,

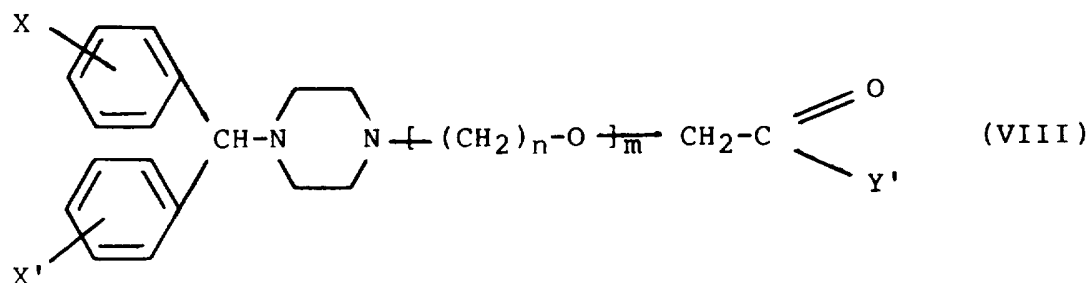
c) inertissä liuottimessa saatetaan ammoniakki reagoimaan  
kaavan (VII) mukaisen 2-[4-(difenyylimetyyli)-2-piperatsin-  
yyli]-etikkahapon funktionaalisen johdoksen kanssa



jossa

X, X', m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja W on halogeeni-atomi tai OR'-ryhmä, jossa R' on alempi alkyyliradikaali,

d) hydrolysoidaan epäorgaanisella emäksellä vesipitoisessa tai vesi-alkoholipitoisessa väliaineessa kaavan (VIII) mukainen 2-[4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-etikkahapon funktionaalinen johdos

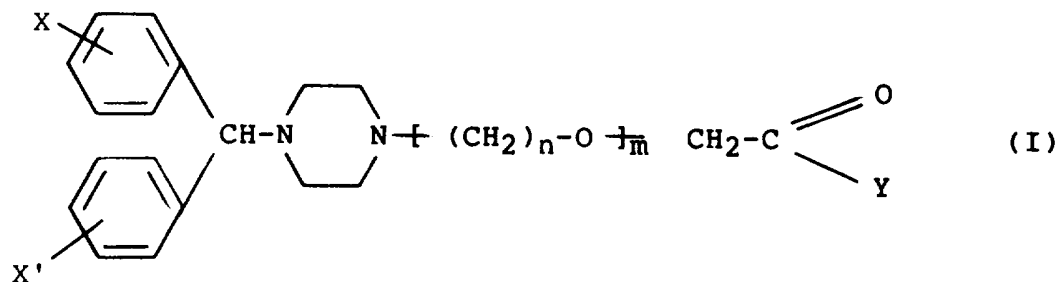


jossa

X, X', m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y' on -NH<sub>2</sub>-ryhmä tai OR'-ryhmä, jossa R' on alempi alkyyliradikaali, ja mahdollisesti näin saatu 2-[4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]etikkahappo tai sen amidi muunnetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Patentkrav

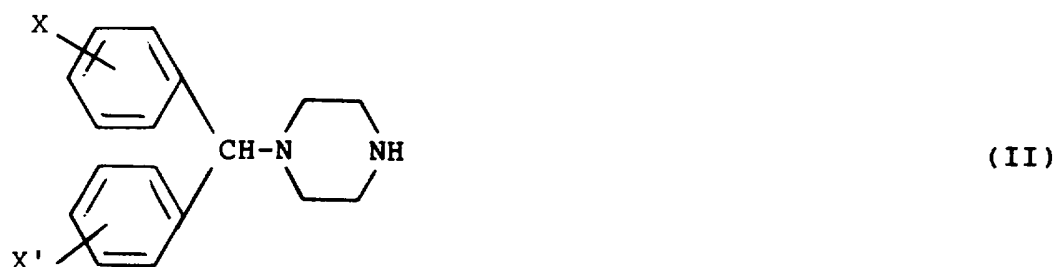
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiv 2-[4-(difenylmetyl)-1-piperazinyll]-ättiksyra eller dess amid med formeln



där

Y är en -OH-grupp eller -NH<sub>2</sub>-grupp,  
 X och X' avser oberoende av varandra en väteatom, en halogenatom, en rak eller förgrenad, lägre alkoxyradikal eller en trifluormetylradikal,  
 m är 1 eller 2, och  
 n är 2,  
 eller dess ogiftiga, farmaceutiskt godtagbara salt,  
 k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) 1-(difenylmetyl)-piperazin med formeln (II)

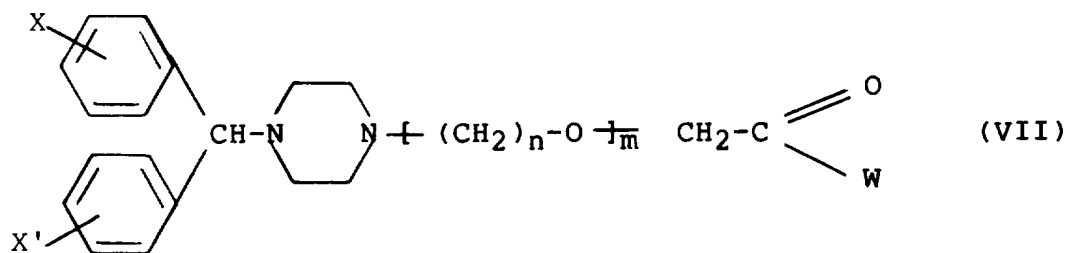


där

X och X' avser detsamma som ovan, omsätts, i inert lösnings-



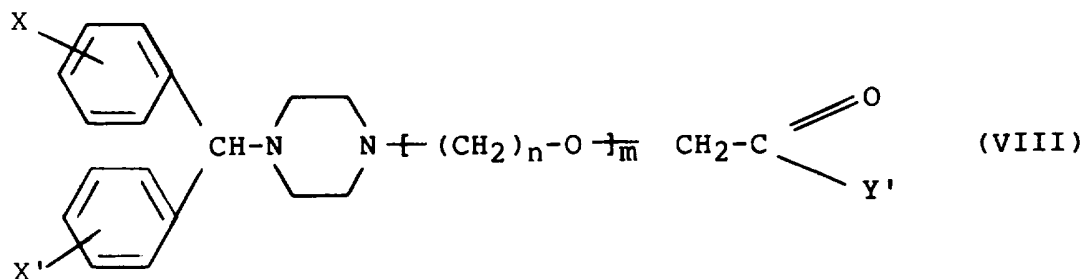




där

X, X', m och n avser detsamma som ovan och W är en halogenatom eller OR'-grupp, där R' är en lägre alkylradikal.

d) ett funktionellt derivat av 2-[4-(difenylmetyl)-1-piperazinyll]-ättiksyra med formeln VIII



där

X, X', m och n avser detsamma som ovan och Y' är en -NH<sub>2</sub>-grupp eller OR'-grupp, där R' är en lägre alkylradikal, hydrolyseras med en oorganisk bas i vattenhaltigt eller vatten-alkoholhaltigt medium hydrolyseras, och den eventuellt så erhållna 2-[4-difenylmetyl]-1-piperazinyllättiksyran eller dess amid i omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

#### Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Ruotsi-Sverige(SE) 380 022 (C 07 D 295/04). USA(US) 2 899 436 (260-268).