



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

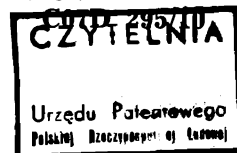
Zgłoszono: 09.09.74 (P 173981)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.76

Opis patentowy opublikowano: 14.04.1979

Int. Cl.²



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Kali - Chemie Aktiengesellschaft, Hannover
(Republika Federalna Niemiec)

**Sposób wytwarzania nowych 1,4-dwupodstawionych pochodnych
piperazyny oraz ich związków addycyjnych z kwasami**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

We wzorze 1 alk oznacza małowartościową grupę alkilową i R oznacza chlorowiec albo małowartościową grupę alkilową.

Jako małowartościowe grupy alkilowe można wymienić grupy o 1—6 atomach węgla takie jak np. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, II-rzęd.-butyl, III-rzęd.-butyl, amyl, heksyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cyklopropyl albo cyklopropylometyl, jako chlorowiec chlor, brom i fluor.

Związki te są nowymi 1,4-dwupodstawionymi pochodnymi piperazyny.

W niemieckim opisie patentowym DT nr 2 145 682 i DT-OS nr 2 236 680 opisano już związki o ogólnym wzorze 4, w których A oznacza rodnik fenyłowy, który jest podstawiony przez fluor, B może w tych związkach oznaczać rodnik fenyłowy, który jest podstawiony przez grupę alkoksylową, nitrową albo trójfluorometylową lub rodnik fenyłowy, który jest podstawiony przez dwa atomy chlorowca lub dwupodstawiony przez jeden atom chlorowca i grupę nitrową, atom chlorowca i grupę alkilową, atom chlorowca i grupę alkoksylową albo też przez grupę alkoksylową i acylową.

Oprócz tego w niemieckim wyłożeniowym opisie patentowym nr 2 027 054 wymieniono grupę związku, w którym A oznacza rodnik fenyłowy, który jest podstawiony przez chlorowiec albo grupę alko-

2

ksylową, i B oznacza rodnik fenyłowy, który jest podstawiony przez chlorowiec albo alkil. W opisie tym nie są zawarte bliższe dane o działaniu farmakologicznym tych związków.

Substancje opisane w powyższych opisach patentowych stanowią środki usmierzające o działaniu przeciwbólowym oraz o działaniu przeciwhistaminowym.

Nowe związki mają doskonałe działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Są one cenne jako środki przeciw stanom lękowym, psychozom, emocjom, agresjom i można je stosować do leczenia ludzi psychicznie chorych.

Nowe związki o wzorze 1 oraz ich farmaceutycznie przydatne sole można stosować jako środki lecznicze, np. w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają związki o wzorze 1 albo ich sole w mieszaninie z nadającym się do podawania dojelitowego albo pozajelitowego, nieorganicznym albo organicznym obojętnym nośnikiem farmaceutycznym, jak np. woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, guma, polialkilenoglikole, wazeliny itp. Preparaty farmaceutyczne mogą występować w postaci stałej, np. jako tabletki, drażetki, czopki, kapsułki, albo w postaci ciekłej, np. jako roztwory, zawiesiny albo emulsje. Są one ewentualnie wyjałowione i/albo zawierają substancje dodatkowe, takie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające albo emulgujące, sole w celu zmiany ciśnienia os-

motycznego albo substancje buforowe. Mogą one również zawierać jeszcze inne terapeutycznie wartościowe substancje.

Dawkowanie jest uzależnione od wieku, ciężaru ciała i konstytucji pacjenta. Korzystna jest dawka 1—200 mg/kg na dzień. Dawkę tę można podawać jednorazowo albo podzieloną w ciągu dnia. Zwykle przy aplikacji pozajelitowej potrzebne są mniejsze dawki.

Następujące badania farmakologiczne służą do opisanie podanych oddziaływań. Okazało się przy tym, że w przypadku nowych związków toksyczność jest znacznie mniejsza niż w przypadku substancji z tych zakresów wskazań.

Niżej wymienione związki zbadano farmakologicznie według następujących modeli doświadczalnych.

1. **Ostra toksyczność.** Ostą toksyczność określono po jednorazowej aplikacji per os na białej myszy NMRI, będącej na czczo. Obliczenie przeprowadzono metodą J. T. Lichtfielda i P. Wilcoxa (J. Pharmacol. Exptl. Therap. 96, 99, 1949).

2. **Badanie właściwości potęgujących narkozę po aplikacji heksobarbitalu.** Metoda: Badaną substancję podawano logarytmicznie w odstępie dawki 0,3324 per os. 30 minut po aplikacji zaaplikowano heksobarbital w dawce 65 mg/kg i.v. Zmierzono podwojenie czasu snu.

3. **Badanie działania usmierzającego.** Metoda: „reinduced sleepingtime”.

Żeńskim myszom NMRI aplikowano heksobarbital w dawce 100 mg/kg dootrzewno. Bezpośrednio po zakończeniu wywołanego przez heksobarbital położenia boczego aplikowano zwierzętom badane substancje dootrzewno. Ustalono czas między pobraniem i końcem ponownego położenia boczego. Jako ED₅₀ podano dawkę, przy której zwierzęta wykazywały ponownie 30 minut położenie boczne.

4. **Oddziaływanie na aktywność motoryczną myszy w próbie z kołem obiegowym.** Badane substancje aplikowano nietrenowanym żeńskim myszom NMRI per os. Liczba zwierząt na dawkę wynosiła 20. Zwierzęta umieszczono w kołach biegowych, które jednocześnie zwolniono. Liczbę obrotów zarejestrowano co 15 minut, czas trwania doświadczenia wynosił 5 godzin. Obliczono średnią wartość obrotów na minutę na grupę i przedstawiono graficznie. Jako wzorzec stosowano chlorodiazepoksyd w dawce 21,5 mg/kg per os. Poniżej podano wartości, które odpowiadają tym dawkom w mg/kg per os, w odniesieniu do dwuchlorowodoru N₁-(3-4'-fluorobenzoylo(-propylo)-N₂-(2-4'-propionylo-2'-chlorofenoksy(-etylo)-piperazyny.

Ostra toksyczność LD ₅₀ mg/kg (per os)	Działanie potęgujące narkozę mg/kg (per os)	Działanie usmierzające ED ₅₀ mg/kg (i. p.)	Aktywność motoryczna 21,5 mg chlorodiazepoksydu
860	20	14	1,5

Nowe, 1,4-dwupodstawione pochodne piperazyny o wzorze 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami

otrzymuje się według wynalazku w ten sposób, że związki o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza aktywowaną resztę kwasową, korzystnie chlorowic, i W oznacza grupę karbonylową (wzór 2a) albo ketalizowaną grupę karbonylową (wzór 2b), poddaje się reakcji z piperazyną o ogólnym wzorze 3, w którym R i alk mają wyżej podane znaczenie, w podwyższonej temperaturze, na ogół 50—150°C, w obecności środka wiążącego kwas, jak trójetyloamina, węglan sodu, wodorowęglan sodu, węglan potasu albo nadmiar użytej piperazyny o wzorze 3 i, w przypadku gdy W oznacza grupę ketalową, po zakończeniu reakcji hydrolizuje się ją za pomocą rozcieńczonego kwasu. Reakcję można również przeprowadzić w obojętnym rozpuszczalniku w jego temperaturze wrzenia. Jako rozpuszczalniki można stosować metyloizobutyloketon, n-butanol, toluen albo ksylen.

Wytwarzanie związków, w których W oznacza ketalizowaną grupę karbonylową, przeprowadza się w znany sposób, poddając reakcji związki karbonylowe w obecności kwaśnego katalizatora z korzystnie alkilodiolem, jak glikol etylenowy, glikol propylenowy albo glikol trójmetylenowy. Zastosowanie związków z chronionymi przez ketalizowanie grupami karbonyłowymi ma w wielu przypadkach tę zaletę, że reakcję można przeprowadzić w łagodniejszych warunkach z lepszą wydajnością. Po zakończeniu reakcji można uwolnić grupę karbonylową przez hydrolizę grupy ketalowej za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się wtenczas w postaci dwuchlorowodoroków.

W tych reakcjach można otrzymać wolną zasadę albo bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej albo w znany sposób ze związku addycyjnego z kwasem przez hydrolizę. Czyste otrzymywanie wolnych zasad przeprowadza się najczęściej przez związki addycyjne z kwasami, np. przez dwuchlorowodoroki albo dwumaleiniany. Stosując jako substancje wyjściowe wolne zasady można wytwarzać żądane nietoksyczne związki addycyjne z kwasami.

Do wytwarzania nietoksycznych soli addycyjnych z kwasami nadają się np. również kwas octowy, kwas propionowy, kwas dwuetylooctowy, kwas malonowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas mlekowy, kwas winowy, kwas jabłkowy, kwas cytrynowy, kwas siarkowy, kwas bromowodorowy, kwas ortofosforowy i kwas metanosulfonowy. Te związki addycyjne z kwasami można stosować farmaceutycznie tak samo jak wolną zasadę i mają one w szczególności tę zaletę, że są rozpuszczalne w wodzie.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek.

Przykład I. Dwuchlorowodorek N₁-[3-(4'-fluorobenzoylo)-propylo]-N₂-[2-(4'-propionylo-2'-chlorofenoksy)-etylo]-piperazyny.

41,2 g 4-fluoro-γ-chlorobutyrofenonu i 60 g N-[2-(4'-propionylo-2'-chlorofenoksy)-etylo]-piperazyny gotuje się pod chłodnicą zwrotną z 17,3 g wodorowęglanu sodu i 0,9 g jodku potasu w 140 ml toluenu w ciągu 7,5 godziny.

Po oziębieniu odsącza się nierozpuszczalną pozostałość i przemywa dokładnie dodatkowo toluenem. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 90 g pozostałości, którą rozpuszcza się w 500 ml

izopropanolu i zadaje stężonym kwasem solnym aż do reakcji kwaśnej. Wydziela się przy tym dwuchlorowodorek żadanego związku w postaci krystalicznej, który przekrystalizowuje się z 5 litrów izopropanolu z 200 ml wody. Wydajność wynosi 73 g. Substancja ma temperaturę topnienia 252—256°C z rozkładem.

Cy obliczono: 19,9%, znaleziono: 20,0%,

podczerwień: wzór 5. 2000—2700 cm^{-1} ,

wzór 6, 1675 cm^{-1} , wzór 7, 800—840 cm^{-1} ,

wzór 8, 1250—1258 cm^{-1} .

Przykład II. Dwuchlorowodorek N_1 -[3-(4'-fluorobenzoiło)-propylo]- N_2 -[2-(4'-propionylo-2'-chlorofenoksy)-etylo]-piperazyny. 13,5 g 2-(3'-chloropropylo)-2-(4'-fluorofenylo)-1,3-dioksolanu i 16,1 g N-(4'-propionylo-2'-chlorofenoksy)-etylo-piperazyny gotuje się z 7,5 g węgla potasu i 7 g bromku potasu w 450 ml metyloizobutyloketonu w ciągu 48 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nierozpuszczalny osad odsąca się na gorąco w temperaturze 80°C i przemywa dodatkowo dokładnie metyloizobutyloketonem. Przesącz i ciecz z przemywania łączy się i ogrzewa ze 150 ml wodnego 20%-go roztworu kwasu solnego w temperaturze 70°C. Oddziela się dwuchlorowodorek żadanego związku. Sól odsąca się i przeprowadza w zawiesinę w 20%-wym ługu sodowym. Zasada oddziela się, odsąca się ją i przekrystalizowuje jeden raz z cykloheksanem. Zasada ma temperaturę topnienia 90—93°C. Czystą zasadę rozpuszcza się w 100 ml etanolu i zadaje stężonym kwasem solnym aż do reakcji kwaśnej. Wydziela się dwuchlorowodorek żadanego związku. Przekrystalizowuje się go jeden raz z 500 ml etanolu z 50 ml wody. Wydajność wynosi 10,8 g. Substancja ma wszystkie dane fizyczne identyczne jak produkt otrzymany w przykładzie 1.

W taki sam sposób otrzymano następujące związki:

dwuchlorowodorek N_1 -[3-(4'-fluorobenzoiło)-propylo]- N_2 -[2-(2'-chloro-4'-acetylofenoksy)-etylo]-piperazyny, temperatura topnienia 228—234°C,

dwuchlorowodorek N_1 -[3-(4'-fluorobenzoiło)-propylo]- N_2 -[2-(2'-metylo-4'-acetylofenoksy)-etylo]-piperazyny, temperatura topnienia 230—237°C,

dwuchlorowodorek N_1 -[3-(4'-fluorobenzoiło)-propylo]- N_2 -[2-(2'-etylo-4'-acetylofenoksy)-etylo]-piperazyny, temperatura topnienia 235—240°C,

dwuchlorowodorek N_1 -[3-(4'-fluorobenzoiło)-pro-

pylo]- N_2 -[2-(4'-propionylo-2'-bromofenoksy)-etylo]-piperazyny, temperatura topnienia 252—257°C z rozkładem,

dwuchlorowodorek N_1 -[3-(4'-fluorobenzoiło)-propylo]- N_2 -[2-(4'-propionylo-2'-fluorofenoksy)-etylo]-piperazyny, temperatura topnienia 235—245°C z rozkładem.

dwuchlorowodorek N_1 -[3-(4'-fluorobenzoiło)-propylo]- N_2 -[2-(2'-chloro-4'-izobutyrylofenoksy)-etylo]-piperazyny, temperatura topnienia 229—232°C.

dwuchlorowodorek N_1 -[3-(4'-fluorobenzoiło)-propylo]- N_2 -[2-(4'-butyrylo-2'-chlorofenoksy)-etylo]-piperazyny, temperatura topnienia 233—238°C,

Cl obliczono: 19,4%, znaleziono 19,2%,

podczerwień: wzór 5, 2088—2740 cm^{-1} ,

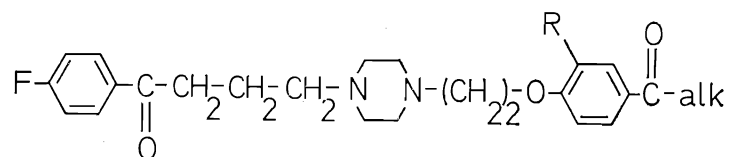
wzór 6, 1675 cm^{-1} .

wzór 7, 800—840 cm^{-1} ,

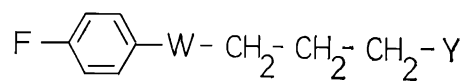
wzór 8, 1250 cm^{-1} .

Zastrzeżenia patentowe

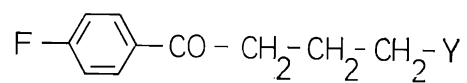
1. Sposób wytwarzania nowych 1,4-dwupodstawionych pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym alk oznacza małą cząsteczkową grupę alkilową i R oznacza chlorowec albo małą cząsteczkową grupę alkilową, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny** tym, że związki o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza aktywowaną resztę kwasową, korzystnie chlorowec i W oznacza wolną albo ketalizowaną grupę karbonylową, poddaje się reakcji z piperazyną o ogólnym wzorze 3, w którym R i alk mają wyżej podane znaczenie. w temperaturze 50—150°C, w obecności środka wiążącego kwas i w przypadku obecności grupy ketalowej odszczepia się ją hydrolitycznie po zakończeniu reakcji za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego oraz otrzymane przy tym wolne zasady przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami lub otrzymane sole addycyjne z kwasami przeprowadza się w wolne zasady.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** tym, że jako środek wiążący kwas stosuje się trójetyloaminę, węglan sodu, węglan potasu albo nadmiar poddawanej reakcji piperazyny.
3. Sposób według zastrz. 1, albo 2, **znamienny** tym, że reakcję prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika. mianowicie metyloizobutyloketonu, n-butanolu, toluenu albo ksylenu.



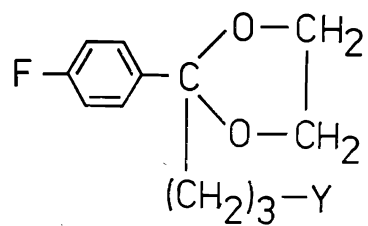
WZÓR 1



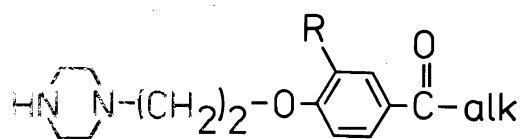
WZÓR 2



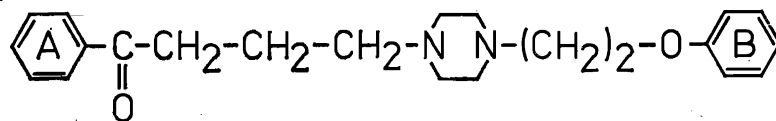
WZÓR 2a



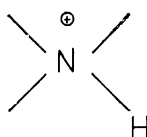
WZÓR 2b



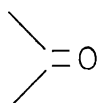
WZÓR 3



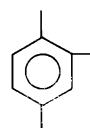
WZÓR 4



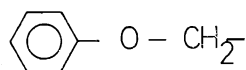
WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8