



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 02.IX.1963 (P 102 484)

Pierwszeństwo: 04.IV.1962 dla zastrz. 2-5
Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 10.VII.1967

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d 51/7

UKD

Współtwórcy wynalazku: Andrew Stephen Tomcufcik, Paul Fabie, Arlene May Hoffman

Właściciel patentu: American Cyanamid Company, Township of Wayne
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania podstawionych piperazyn

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych podstawionych w położeniu 1,4 piperazyn o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 3 lub 4, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru lub niższe grupy alkilowe, R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe lub aryloalkilowe, R_5 oznacza grupę karbonylową zawierającą atom węgla o nie-nasyconych wiązaniach, lub zawierający taki atom podstawiony rodnik aryłowy szeregu benzenowego lub część aromatycznego pierścienia heterocyklicznego o co najmniej 5 atomach w pierścieniu.

Gdy R_5 oznacza rodnik heterocykliczny, pierścień zawiera nie więcej niż 4 heteroatomy, a resztę stanowią atomy węgla.

Gdy R_5 oznacza rodnik aryłowy, rodnikiem tym może być na przykład chlorofenyl, nitrofenyl, aminofenyl, acetoamido-fenyl, trójnitrofenyl, naftyl lub chloronaftyl.

Gdy R_5 oznacza grupę karbonylową, to atom węgla oprócz sprzężenia z pierścieniem piperazy-ny jest również sprzężony, korzystnie z grupą fenyłową, trójmetoksyfenylową, dwuchlorofenyłową, fenylootriazolilową, benzylooksyłową, furyłową, alkoksylową lub trójchlorowcometylową.

Jako heterocykliczne związki wyjściowe, w sposobie według wynalazku stosuje się np. 2-chlorowcopirydyny, 4-chlorowcopirydyny, 5-nitro-2-chlorowcopirydyny, 2,5-dwuchlorowcopirydyny, 2-chlorowcotiazole, 5-nitro-2-chlorowcotiazole, 2-chlorowcobenzotiazole, 2-chlorowco-6-alkoksybenzotiazole,

2

2-chlorowcobenzotiazole, 2-chlorowco-5-nitro-1,3,4-tiadiazole, 4,7-dwuchlorowcochinoliny, 2-chlorowcochinoliny, 4-chlorowco-6-metoksychinoliny, 2-chlorowcopuryny, 2-chlorowcopirazy, 4-chlorowcochinazoliny, 2-chlorowco-6-fenylimidazo-(2,1-b)-1,3,4-tiadiazole itd.

Nowymi związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku są np. 1-benzoilo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyna, 1-(p-chlorofenyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyna, 1-(4-acetamidofenyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyna, 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(4-pirydylo)-piperazyna, 1-(7-chloro-4-chinolinyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyna, 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(3,4,5-trójmetoksybenzoilo)-piperazyna oraz 1-(2-benzotiazolilo)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyna.

Solami addycyjnymi związków o wzorze 1 są takie sole, jak chlorowodorki, siarczany, maleiniany, 1,1'-metyleno-(2-naftolo-3-karboksylany) i sole czwartorzędowe.

Związki o wzorze 1 w postaci wolnych zasad są na ogół olejami lub ciałami stałymi o niskiej temperaturze topnienia, w pewnym stopniu rozpuszczalnymi w wodzie i łatwo rozpuszczalnymi w alkanolach, benzenie, toluenie, acetonie, chloroformie itd. Sole związków o wzorze 1 odznaczają się rozpuszczalnością w wodzie i innych hydroksylowanych rozpuszczalnikach, przy czym są zwykle

nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach niepolarnych.

Według wynalazku podstawione piperazyny o wzorze 1 wytwarza się przez kondensację związku o wzorze 2, w którym R_1, R_2, R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze $R_5 - Z$, w którym Z oznacza chlorowiec, grupę hydroksylową, -O-alkilową, -S-alkilową, -O-arylową, -SO-alkilową, -SO₂-alkilową, sulfonianową lub resztą bezwodnika kwasowego, a R_5 ma wyżej podane znaczenie i produkt otrzymany w ten sposób przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Reakcję prowadzi się stosując zwykle warunki kondensacji, można ją jednak w razie potrzeby przyspieszyć lub dopełnić przez podgrzewanie mieszaniny reakcyjnej.

W przypadku, gdy ubocznym produktem reakcji jest kwas, stosuje się akceptor kwasu, taki jak kwaśny węglan, trójetyloamina itd, gdy zaś Z oznacza chlorowiec korzystnie prowadzi się reakcję w rozpuszczalniku, takim jak np. beta-alkoksyalkanol, niższy alkanol, tetrahydrofuran, fenol itd.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują aktywność hamującą wzrost protozoa, szczególnie rodzaju Trypanosoma, którego rozmaite gatunki są pasożytami, powodującymi jak wiadomo choroby u ludzi i zwierząt, np. Trypanosomiasis lub „śpiączkę”. Okazało się, że związek taki, jak 1-(7-chloro-4-chinolinyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyna wykazuje aktywność wobec doświadczalnych zakażeń Trypanosoma cruzi u myszy. Trypanosoma cruzi powoduje w Ameryce Południowej chorobę Chagasa, amerykańską Trypanosomiasis.

Szereg związków, otrzymywanych sposobem według wynalazku, takich jak 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyna czy 1-benzoilo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyna, wykazuje aktywność hamującą wzrost Schistosoma mansoni u myszy. Schistosoma mansoni powoduje schistosomiasis, chorobę występującą najczęściej w krajach tropikalnych.

Opisane powyżej, podstawione piperazyny można stosować jako substancje czynne w połączeniu z nietoksycznym nośnikiem. Dzienna dawka leku zależy od wielu czynników, takich jak wielkość, waga, wiek itp. zwierzęcia ciepłokrwistego. Stwierdzono, że dobre wyniki osiąga się przy stosowaniu dziennej dawki 1—500 mg/kg wagi ciała. Dawka jednostkowa leku może być stosowana w postaci jednorazowej dawki dziennej lub może być w mniejszych dawkach, stosowanych kilkakrotnie w ciągu dnia.

Preparaty lecznicze można stosować również w postaci miękkich lub twardych kapsułek żelatynowych. Kapsułki takie mogą również zawierać rozcieńczalniki, takie jak laktoza, skrobia, tlenek magnezu stearynian magnezu itd. Kapsułki mogą być tak duże, że zawierają jednorazową dawkę dzienną, lub mniejsze, do kilkakrotnego przyjmowania w ciągu dnia.

Preparaty mogą być również sporządzane w postaci roztworów lub zawiesin do stosowania pozajelitowego. Jeśli pożądane jest stosowanie więk-

szych dawek w mniejszych dawkach jednostkowych, może okazać się konieczne stosowanie zawiesin, wprowadzanych pozajelitowo.

Poza tym preparaty, zawierające substancję czynną otrzymaną sposobem według wynalazku, mogą być w postaci syropów lub kropli, zawierających zwykle jeden lub kilka czynników zawieszających, sole buforowe, stabilizatory, czynniki konserwujące itd.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek.

Przykład I. Wytwarzanie wodzianu trójchlorowodoru 1-(7-chloro-4-chinolinyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Do mieszaniny 8,6 g (0,05 mola) 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny i 4,2 g (0,05 mola) stałego wodorowęglanu sodowego w 200 ml 2-metoksyetanolu dodaje się 10,5 g (0,053 mola) 4,7-dwu-chlorochinoliny. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 16½ godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę ochładza się, przesącza i odpędza rozpuszczalnik za pomocą pompy wodnej. Pozostały olej rozpuszcza się w 100 ml metanolu i traktuje 37,5 ml 8 n metanolowego roztworu kwasu solnego. Po dodaniu eteru w wystarczającej ilości dla strącenia całego produktu, mieszaninę odsącza się. Oddzielony, surowy produkt traktuje się następnie węglem aktywowanym i po rekryształizacji z metanolu otrzymuje się 7,3 g (32,3% wydajności), analitycznie czystego, higroskopijnego produktu o temperaturze topnienia 263°C (rozkład).

Przykład II. Wytwarzanie trójchlorowodoru 1-(7-chloro-4-chinolinyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny.

W 1 litrowej kolbie trójszyjnej, wyposażonej w teflonowe mieszadło łopatkowe i termometr miesza się w ciągu 2 1/2 godzin, w temperaturze 150—160°C mieszaninę 19,8 g (0,1 mola) 4,7-dwu-chlorochinoliny, 17,1 g (0,1 mola) 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny i 88 ml (około 1 mola) fenolu. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 70°C i wlewa do 300 ml 2 n kwasu solnego z rozdrobnionym lodem. Powstałą mieszaninę dwóch faz ciekłych ekstrahuje się 200 ml porcjami eteru etylowego. Warstwę wodną traktuje się roztworem 40 g wodorotlenku potasowego w 100 ml wody, po czym dodaje się wodorotlenek potasowy w pastylkach do doprowadzenia wartości pH do 13,5.

Otrzymaną mieszaninę, zawierającą nierozpuszczalny olej, ekstrahuje się trzema porcjami po 200 ml i dwiema porcjami po 100 ml chloroformu. Połączone ekstrakty przemycza się trzema porcjami wody po 100 ml, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i po odpędzeniu rozpuszczalnika za pomocą pompy wodnej otrzymuje się jako pozostałość 25,9 brązowego oleju, który traktuje się w 200 ml etanolu węglem aktywnym, odsącza i przesącza traktuje 68,5 ml 7,13 n kwasu solnego w izopropanolu. Po ochłodzeniu i przesączeniu mieszaniny otrzymuje się 32,2 g surowego produktu o temperaturze topnienia 264°C (rozkład), z którego po rekryształizacji z 100 ml metanolu, a następnie z mieszaniny 150 ml izopropanolu i 220 ml metanolu otrzymuje się 21,6 g (48,9% wy-

dajności) jasnożółtego produktu o temperaturze topnienia 277°C (rozkład).

Sól trójmaleinianową wolnej zasady można wytworzyć z wolnej zasady i kwasu maleinowego w roztworze metanolewym; temperatura topnienia 159—161°C (rozkład).

Przykład III. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(5-nitro-2-pirydylo)-piperazyny

Związek wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 2-chloro-5-nitropyridyny. Otrzymuje się jasnożółty, higroskopijny produkt o temperaturze topnienia 260°C (rozkład).

Przykład IV. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(5-nitro-2-tiazolilo)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 2-bromo-5-nitrotiazolu. Otrzymuje się czysty, żółty produkt stały, rozkładający się w temperaturze 260—270°C.

Przykład V. Wytwarzanie 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(6-purynylo)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I, z tym że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 6-chloropuryny. Otrzymuje się biały, krystaliczny produkt stały o temperaturze topnienia 218—220°C.

Przykład VI. Wytwarzanie trójchlorowodoru 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(2-pirydylo)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I, z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 2-bromopirydyny. Otrzymuje się biały, krystaliczny produkt stały o temperaturze topnienia 258—265°C (rozkład).

Przykład VII. Wytwarzanie 1-(2-benzotiazolilo)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 2-chlorobenzotiazolu. Otrzymuje się biały, krystaliczny produkt stały o temperaturze topnienia 92—94°C.

Przykład VIII. Wytwarzanie trójmaleinianu 1-(7-chloro-4-chinolinyl)-4-(3-benzylometyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazynę zastępuje się stechiometryczną ilością 1-(3-benzylometyloaminopropyl)-piperazyny. Otrzymany produkt przeprowadza się w trójmaleinian o temperaturze topnienia 133—135°C (rozkład).

Przykład IX. Wytwarzanie dwumaleinianu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(5-nitro-1,3,4-tiadiazolilo-2)-piperazyny

Związek ten wytwarza się zasadniczo jak w przykładzie I z tym że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 2-bromo-5-nitro-1,3,4-tiadiazolu, a jako rozpuszczalnik stosuje się etanol zamiast 2-metoksyetanolu. Otrzymuje się stały, żółty produkt o temperaturze topnienia 159—162°C (rozkład).

Przykład X. Wytwarzanie dwuchlorowodoru

1-(5-bromo-2-pirydynyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się zasadniczo jak w przykładzie I z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 5-bromo-2-chloropirydyny, a jako rozpuszczalnik stosuje się etanol zamiast 2-metoksyetanolu. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 290°C (rozkład).

Przykład XI. Wytwarzanie trójchlorowodoru 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(2-chinolinyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 2-chlorochinoliny. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 274—280°C (rozkład).

Przykład XII. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-(2-benzoksazolilo)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 2-chlorobenzoksazolu. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 275—295°C (rozkład).

Przykład XIII. Wytwarzanie trójmaleinianu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(4-pirydylo)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 4-chloropirydyny. Otrzymuje się biały, krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 177—179°C.

Przykład XIV. Wytwarzanie trójmaleinianu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(6-metoksy-4-chinolinyl)-piperazyny

Mieszaninę 0,97 g (0,005 mola) 4-chloro-6-metoksychinoliny i 1,8 g (0,010 mola) 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny ogrzewa się na łaźni olejowej w ciągu 90 minut, od temperatury pokojowej do 195°C. Reakcja egzotermiczna zachodzi przy temperaturze około 155°C. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną rozciera się z acetonem i odsącza. Z przesącza destyluje się aceton pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskuje olej, który potem rozpuszcza się w 125 ml benzenu. Roztwór ten wymywa się następnie niewielką ilością wody, suszy nad siarczanem magnezowym, a po usunięciu benzenu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostały jasnożółty olej rozpuszcza się w acetonie i dodaje do roztworu 5 g (0,043 mola) kwasu maleinowego w 100 ml acetonu. Po zebraniu powstałego osadu i jego rekrystalizacji z etanolu otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 177—180°C.

Przykład XV. Wytwarzanie dwumaleinianu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(2-pirazylnyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XIV z tym, że zamiast 4-chloro-6-metoksychinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 2-chloropirazyny. Otrzymuje się biały, krystaliczny produkt stały o temperaturze topnienia 182—184°C.

Przykład XVI. Wytwarzanie trójmaleinia-

nu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(4-chinazolin)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinolinu stosuje się stechiometryczną ilość 4-chlorochinazolinu. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 152°C (rozkład).

Przykład XVII. Wytwarzanie dwumaleinianu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(2-triazolilo)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XIV z tym, że zamiast 4-chloro-6-metoksychinolinu stosuje się stechiometryczną ilość 2-bromotiazolu. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 164–165°C.

Przykład XVIII. Wytwarzanie dwumaleinianu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(6-fenylimidazo) 2, 1b (-1, 3, 4-tiadiazolilo)piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinolinu stosuje się stechiometryczną ilość 2-bromo-6-fenylimidazo (2,1b)-1,3,4-tiadiazolu. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 175–178°C (rozkład).

Przykład XIX. Wytwarzanie 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(6-etoksy-2-benzotiazolilo)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XIV z tym, że zamiast 4-chloro-6-metoksychinolinu stosuje się stechiometryczną ilość 2-chloro-6-etoksybenzotiazolu. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 90–92°C.

Przykład XX. Wytwarzanie 1-(2-benzotiazolilo)-trans-2,5-dwumetylo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie VII z tym, że zamiast 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny stosuje się stechiometryczną ilość trans-2,5-dwumetylo-1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny.

Przykład XXI. Wytwarzanie 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Mieszaninę 500 g (5,8 mola) piperazyny, 460 g (2,9 mola) chlorowodoru chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego, 550 g (6,55 mola) wodorowęglanu sodowego i 2,5 litra etanolu miesza się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odsąca się sole nieorganiczne i wymywa 500 ml etanolu. Połączony przesącz i ciecz z przemycia zateża się na łaźni wodnej do stałej objętości. Pozostały olej miesza się z 500 ml 2-metoksyetanolu i doprowadza do stałej objętości w próżni (pompą wodną) na łaźni parowej, po czym pozostały olej destyluje się pod ciśnieniem 6 mm. Po niewielkim przedgonie otrzymuje się 207 g czystego produktu w temperaturze 96–101°C; $n_D^{26} = 1,4750$.

Związek ten można również wytworzyć drogą hydrolizy kwasowej 1-karboksylanu etyl-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny, a następnie zobojętnienia środkami alkalicznymi. Substancja wytworzona tym sposobem wykazuje identyczne właściwości, jak produkt wytworzony sposobem wyżej opisanym.

Przykład XXII. Wytwarzanie trójchlorowo-

dorku trans-2,5-dwumetylo-1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XXI z tym, że zamiast piperazyny stosuje się trans-2,5-dwumetylopiperazynę. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 230–235°C (rozkład).

Przykład XXIII. Wytwarzanie 1-(4-dwumetyloaminobutyl)-piperazyny

Do zawiesiny 10 g wodoru litowo-glinowego w 500 ml suchego eteru etylowego dodaje się powoli, mieszając, roztwór 48 g 1-benzyl-4-(3-cyanopropyl)-piperazyny w 250 ml suchego eteru etylowego, po czym nadmiar wodoru rozkłada się przez ostrożne dodawanie wody. Warstwę eterową usuwa się przez zateżenie pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1-(4-aminobutyl)-4-benzylpiperazynę. Związek ten rozpuszcza się następnie w 200 ml 90% kwasu mrówkowego, po czym dodaje nadmiar roztworu 37% formaldehydu i utrzymuje mieszaninę w ciągu kilku godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ochładza się, alkalizuje i ekstrahuje eterem etylowym, eter usuwa pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskuje 1-benzyl-4-(4-dwumetyloaminobutyl)-piperazynę, którą rozpuszcza się w etanolu i dodaje 500 mg tlenku platynowego, po czym uwodarnia pod ciśnieniem do całkowitego usunięcia grupy benzylowej. Po odsączeniu katalizatora i odpędzeniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1-(4-dwumetyloaminobutyl)-piperazynę w postaci lepkiego oleju.

Przykład XXIV. Wytwarzanie 1-(9-akrydynyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XIV z tym, że 4-chloro-6-metoksychinolinę zastępuje się stechiometryczną ilością 9-chloroakrydiny. Otrzymuje się zielono-żółtawy, stały produkt o temperaturze topnienia 100–102°C.

Przykład XXV. Wytwarzanie 1-(4,6-dwuamino-1,3,5-triazynyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się zasadniczo jak w przykładzie XIV z tym, że 4-chloro-6-metoksychinolinę zastępuje się stechiometryczną ilością 2-chloro-4,6-dwuamino-1,3,5-triazyny. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 99°C.

Przykład XXVI. Wytwarzanie trójmaleinianu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(6-fenantrydynyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się zasadniczo jak w przykładzie XIV z tym, że 4-chloro-6-metoksychinolinę zastępuje się stechiometryczną ilością 6-chlorofenantrydiny. Otrzymuje się biały, krystaliczny produkt stały o temperaturze topnienia 155–157°C.

Przykład XXVII. Wytwarzanie dwumaleinianu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(1,3,4-tiadiazolilo-2)-piperazyny

Związek ten wytwarza się zasadniczo jak w przykładzie XIV z tym, że 4-chloro-6-metoksychinolinę zastępuje się stechiometryczną ilością 2-bromo-1,3,4-tiadiazolu. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 157–160°C.

Przykład XXVIII. Wytwarzanie 1-tlenku 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(4-chinolinyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że 4,7-dwuchlorochinolinę zastępuje się stechiometryczną ilością 1-tlenku 4-chlorochinoliny. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 118–120°C.

Przykład XXIX. Wytwarzanie trójmaleinianu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(4-chinolinyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 4,7-dwuchlorochinoliny stosuje się stechiometryczną ilość 4-chlorochinoliny. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 158–159°C.

Przykład XXX. Wytwarzanie dwumaleinianu 1-(6-chloro-2-pirazynyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że 4,7-dwuchlorochinolinę zastępuje się stechiometryczną ilością 2,6-dwuchloropirazyny. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 168–170°C.

Przykład XXXI. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(4-nitrofenyl)-piperazyny

Mieszaninę 17,1 g (0,1 mola) 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny i 15,75 g (0,1 mola) p-nitrochlorobenzenu ogrzewa się na łaźni olejowej (150–160°C) w ciągu godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się i rozpuszcza w 200 ml metanolu. Po dodaniu 15 ml 8 n metanolowego roztworu chlorowodoru otrzymuje się higroskopijny, żółty produkt stały, który po rekrytalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 263°C (rozkład).

Przykład XXXII. Wytwarzanie dwumaleinianu 1-(4-acetamidofenyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

53 g (0,18 mola) 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(4-nitrofenyl)-piperazyny (otrzymanej z 1-(3-chlorofenyl)-piperazyny i chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego w środowisku alkalicznym w obecności kwaśnego węgla sodowego), zawieszają się w 750 ml etanolu i redukuje do pochodnej 4-aminofenylowej przez uwodornienie w obecności tlenku platyny. Wolną aminę przeprowadza się w czterochlorowodorek za pomocą chlorowodoru.

Mieszaninę 12,3 g (0,03 mola) czterochlorowodoru 1-(4-aminofenyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny, 10 g (0,12 mola) octanu sodowego, 6 ml (nadmiar) bezwodnika octowego i 150 ml kwasu octowego lodowatego utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Następnie odsącza się sole nieorganiczne i przesącza suszy, po czym surową 1-(4-acetamidofenyl)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazynę rozpuszcza się w etanolu i ogrzewa z etanolowym roztworem 12 g (0,1 mola) kwasu maleinowego. Z metanolu przekrytalizowuje się dwumaleinian o temperaturze topnienia 147–149°C (rozkład).

Przykład XXXIII. Wytwarzanie chlorowodoru 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(2,3,6-trójnitrofenyl)-piperazyny

Roztwór 5 g 2-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny w 50 ml eteru etylowego miesza się z roztworem 7,5 g chlorku pikrylowego w 300 ml eteru etylowego. Natychmiast stwori się osad, który po 30 minutach zbiera się w temperaturze pokojowej, suszy i przekrytalizowuje z metanolu. Po oddzieleniu na zimno otrzymuje się czysty związek o temperaturze topnienia 218–220°C (rozkład).

Przykład XXXIV. Wytwarzanie dwuchlorowodoru trans-2,5-dwumetylo-1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(4-nitrofenyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XXXI z tym, że zamiast 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny stosuje się stechiometryczną ilość trans-2,5-dwumetylo-1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny. Produkt odzyskuje się jak w przykładzie XXXI.

Przykład XXXV. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-(3-benzylometyloaminopropyl)-4-(4-nitrofenyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XXXI z tym, że 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazynę zastępuje się stechiometryczną ilością 1-(3-benzylometyloaminopropyl)-piperazyny. Dwuchlorowodorek odzyskuje się jak w przykładzie XXXI.

Przykład XXXVI. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-(4-dwumetyloaminobutyl)-4-(4-nitrofenyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XXXI z tym, że zamiast 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny stosuje się stechiometryczną ilość 1-(4-dwumetyloaminobutyl)-piperazyny. Po zakończeniu reakcji produkt przeprowadza się w dwuchlorowodorek.

Przykład XXXVII. Wytwarzanie dwuchlorowodoru trans-2,5-dwumetylo-1-(4-dwumetyloaminobutyl)-4-(4-nitrofenyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XXXI z tym, że zamiast 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny stosuje się stechiometryczną ilość trans-2,5-dwumetylo-1-(4-dwumetyloaminobutyl)-piperazyny. Produkt odzyskany jak w przykładzie XXXI wykazuje temperaturę topnienia 225–233°C (rozkład).

Przykład XXXVIII. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-benzoilo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Do mieszaniny 20,7 g (50 milimoli) 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny, 3 HBr i 150 ml 1 n wodorotlenku sodowego wkrapla się w ciągu 30 minut, w temperaturze 0–5°C, równocześnie 11,6 ml (0,1 mola) chlorku benzoilu i 270 ml 1 n wodorotlenku sodowego (20% nadmiar), cały czas mieszając. Mieszanie połączone z chłodzeniem w kąpeli z lodem kontynuuje się w ciągu godziny, po czym dodaje się 110 g stałego chlorku sodowego i ekstrahuje trzy razy 250 ml chloroformu. 15,3 g pozostałości pod postacią oleju, uzyskanej po odpędzeniu rozpuszczalnika za pomocą pompy wodnej, rozpuszcza się w 150 ml etanolu. Powstały roztwór ochładza się i traktuje nadmiarem etanolowego roztworu chlorowodoru (chłodząc w kąpeli z lodem). Po rekrytalizacji białego, stałego pro-

duktu z metanolu otrzymuje się 11,6 g (66,6% wydajności) analitycznie czystego produktu o temperaturze topnienia 274–278°C.

Przykład XXXIX. Wytwarzanie chlorowodoru 1-karboksylanu izobutylo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XXXVIII z tym, że zamiast chlorku benzoilu stosuje się stechiometryczną ilość chlorku karboizobutylooksylogowego. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 266°C (rozkład).

Przykład XL. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(3,4,5-trójetoksybenzoilo)-piperazyny

Związek ten wytwarza się zasadniczo jak w przykładzie XXXVIII z tym, że zamiast chlorku benzoilu stosuje się stechiometryczną ilość chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu. Jako substancję wiążącą kwas i jako rozpuszczalnik stosuje się pirydynę. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 263–265°C (rozkład).

Przykład XLI. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-(2,4-dwuchlorobenzoilo)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Do roztworu 5,4 g (0,032 mola) 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny w 400 ml eteru etylowego dodaje się mieszając roztwór 7,5 g (0,036 mola) chlorku 2,4-dwuchlorobenzoilu w 100 ml eteru etylowego. Osad zaczyna się tworzyć natychmiast. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej 1 godzinę, po czym pozostawia się na noc. Następnie dodaje się roztwór 2,6 g suchego chlorowodoru w 10 ml izopropanolu. Oddziela się biały, krystaliczny produkt, z którego rekryystalizacji z metanolu otrzymuje się 9,5 g czystego związku, rozkładającego się w temperaturze 265–270°C.

Przykład XLII. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny

Związek ten wytwarza się zasadniczo jak w przykładzie XII z tym, że zamiast chlorku 2,4-dwuchlorobenzoilu stosuje się stechiometryczną ilość chlorku 2-furoilu. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 268°C (rozkład).

Przykład XLIII. Wytwarzanie dwumaleinianu 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-(2-fenyl-2H-1,2,3-triazolilo-4)-piperazyny

Związek ten wytwarza się zasadniczo jak w przykładzie XLI z tym, że zamiast chlorku 2,4-dwuchlorobenzoilu stosuje się stechiometryczną ilość chlorku 2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-ilu. Otrzymuje się biały, stały produkt o temperaturze topnienia 176–177°C.

Przykład XLIV. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-karboksylanu n-oktylo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się zasadniczo jak w przykładzie XLI z tym, że chlorek 2,4-dwuchlorobenzoilu zastępuje się stechiometryczną ilością chloromrówczanu n-oktylowego. Otrzymuje się biały, krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 258–259°C (rozkład).

Przykład XLV. Wytwarzanie dwuchlorowo-

dorku 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-4-trójkloroacetylopiperazyny

Związek ten otrzymuje się zasadniczo jak w przykładzie XLI z tym, że chlorek 2,4-dwuchlorobenzoilu zastępuje się stechiometryczną ilością chlorku trójkloroacetylu. Otrzymuje się biały, stały produkt, rozkładający się w temperaturze 240–245°C.

Przykład XLVI. Wytwarzanie dwumaleinianu 1-benzoilo-trans-2,5-dwumetylo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XXXVIII z tym, że 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazynę zastępuje się stechiometryczną ilością trans-2,5-dwumetylo-1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny. Uzyskuje się produkt o temperaturze topnienia 243–244°C (rozkład).

Przykład XLVII. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-benzoilo-4-(3-benzylometyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten otrzymuje się sposobem z przykładu XXXVIII z tym, że 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazynę zastępuje się stechiometryczną ilością 1-(3-benzylometyloaminopropyl)-piperazyny. Produkt odzyskuje się jak w przykładzie XXXVIII.

Przykład XLVIII. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-benzoilo-4-(4-dwumetyloaminobutylo)-piperazyny

Związek ten otrzymuje się sposobem z przykładu XXXVIII z tym, że 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazynę zastępuje się stechiometryczną ilością 1-(4-dwumetyloaminobutylo)-piperazyny. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 270–271°C (rozkład).

Przykład XLIX. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-benzoilo-trans-2,5-dwumetylo-4-(4-dwumetyloaminobutylo)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XLI z tym, że 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazynę zastępuje się stechiometryczną ilością trans-2,5-dwumetylo-1-(4-dwumetyloaminobutylo)-piperazyny, a zamiast chlorku 2,4-dwuchlorobenzoilu stosuje się stechiometryczną ilość chlorku benzoilu. Produkt odzyskuje się jak w przykładzie XLI; temperatura topnienia 233–240°C (rozkład).

Przykład L. Wytwarzanie trójkmaleinianu 1-(4-dwumetyloaminobutylo)-4-(7-chloro-4-chinolinyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 1-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny stosuje się stechiometryczną ilość 1-(4-dwumetyloaminobutylo)-piperazyny. Otrzymuje się stały, jasnożółty produkt, o temperaturze topnienia 118–120°C.

Przykład LI. Wytwarzanie dwuchlorowodoru 1-(9,10-antrachino-2-karbonylo)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie III z tym, że chlorek 3,4,5-trójetoksybenzoilu zastępuje się stechiometryczną ilością chlorku 9,10-antrachinono-2-karbonylu. Otrzymuje się biały, stały produkt, o temperaturze topnienia 296°C (rozkład).

Przykład LII. Wytwarzanie dwumetylosiarczanu 1-(2-benzotiazolilo)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

Do roztworu 6,1 g 1-(2-benzotiazolilo)-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny z przykładu VII w 500 ml suchego acetonu dodaje się 10 ml dwumetylosiarczanu. Osad zaczyna się wytrącać natychmiast. Po 6 dniach produkt odsącza się i suszy, otrzymując 8,22 g produktu, o temperaturze topnienia 169—173°C (rozkład).

Przykład LIII. Wytwarzanie dwumetylosiarczanu 1-benzoilo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny

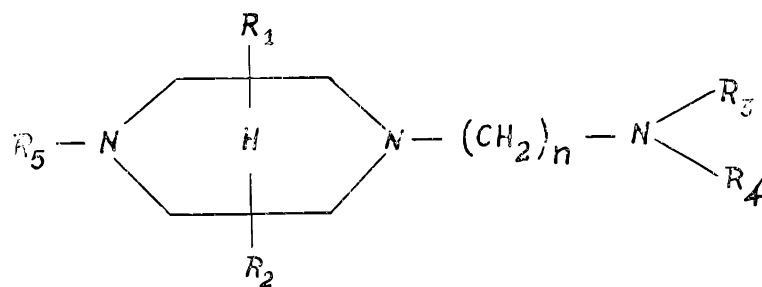
Roztwór 8,5 g 1-benzoilo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-piperazyny w 400 ml suchego acetonu traktuje się 12 ml siarczanu metylu. Po kilku godzinach wydziela się olej. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze -10°C, przy czym następuje powolna krystalizacja oleju. Otrzymuje się biały, stały produkt, który oddziela się przez odsączenie.

Zastrzeżenia patentowe

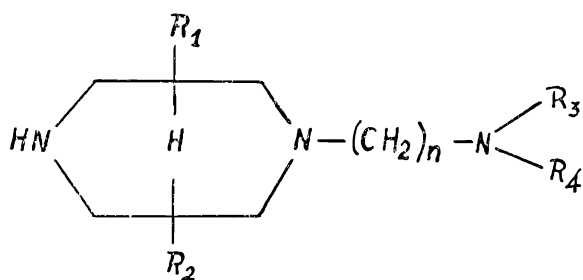
1. Sposób wytwarzania podstawionych piperazyn o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 3 lub 4, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru lub niższe grupy alkilowe, R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru lub niższe grupy alkilowe, albo aryloalkilowe, R_5 oznacza grupę karbonylową, zawierającą atom węgla o niewysyconych wiąźnaniach, lub zawierający taki atom, podstawiony rodnik aryłowy szeregu benzenowego, lub aromatyczny pierścień heterocykliczny o co najmniej 5 atomach w pierścieniu, **znamienny tym**, że kondensuje się związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze R_5 — Z, w któ-

rym Z oznacza chlorowiec, grupę hydroksylową, -O-alkilową, -S-alkilową, -O-aryłową, -SO-alkilową, -SO₂-alkilową, sulfonianową lub resztę bezwodnika kwasowego, a R_5 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania podstawionych piperazyn o wzorze 1, w którym R_5 oznacza rodnik heterocykliczny o nie mniej niż 5 atomach pierścienia, przy czym nie więcej niż 4 z tych atomów może być heteroatomami, a pozostałe atomami węgla, lub rodnik aryłowy szeregu benzenu ewentualnie podstawiony, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się ze związkiem o wzorze R_5 — Z, w którym Z oznacza chlorowiec, a R_5 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól z kwasem nieorganicznym lub organicznym.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że dla przyspieszenia lub dopełnienia reakcji stosuje się podgrzewanie mieszaniny reakcyjnej.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że w przypadku gdy ubocznym produktem reakcji jest kwas, stosuje się akceptor kwasu, taki jak kwaśny węglan metalu alkalicznego, trójetyloamina lub pirydyna.
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że w przypadku gdy Z oznacza chlorowiec, reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku, takim jak beta-alkoksy-alkanol, niższy alkanol, tetrahydrofuran lub fenol.



WZÓR 1



WZÓR 2