

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61299

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 28.VI.1967 (P 121 424)

Pierwszeństwo: 02.VII.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 20.XI.1970

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d, 51/70

UKD

Współtwórcy wynalazku: Adolf Stachel, Rolf Eberhard Nitz, Klaus Resag
Właściciel patentu: Cassella Farbwerke Mainkur Aktiengesellschaft,
Frankfurt n/Menem (Niemiecka Republika Federal-
na)

Sposób wytwarzania pochodnych piperazyny

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1 albo 2 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru albo rodnik alkoksylowy o 1 albo 2 atomach węgla, zaś A₁ oraz A₂ oznaczają rodniki alkilenowe o prostych albo rozgałęzionych łańcuchach o 1—4 atomach węgla, przy czym rodnik A₂ może być ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkoksylowym.

Sposób według wynalazku polega na tym, że kwas trójalkoksybenzoesowy o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie lub jego funkcjonalne pochodne poddaje się reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze 3, w którym R, R₁, A₁ i A₂ mają wyżej podane znaczenie, prowadząc reakcję ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, albo ester chlorowcoalkilowy kwasu trójalkoksybenzoesowego o ogólnym wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R i A₂ mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się z pochodną piperazyny o ogólnym wzorze 5, w którym R, R₁ i A₁ mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, albo sól metalu alkalicznego kwasu trójalkoksybenzoesowego o ogólnym wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną piperazyny o ogólnym wzorze 7, w którym R, R₁, A₁, A₂ i Hal mają wyżej podane znaczenie.

Sole otrzymanych w ten sposób pochodnych piperazyny są to substancje bezbarwne, krystaliczne,

2 łatwo rozpuszczalne w wodzie. Przedstawiają one wartościowe środki lecznicze. Są one zwłaszcza doskonałymi środkami rozszerzającymi naczynia wieńcowe i pod tym względem przewyższają znane substancje tego rodzaju.

Badanie farmakologiczne działania rozszerzającego naczynia wieńcowe serca przeprowadzono u psów metodą opisaną przez W. K. A. Schaper'a i współpracowników opierającą się na zmianie ciśnienia tlenu we krwi żyłnej naczyń wieńcowych. Zwierzętom pod narkozą, oddychającym swobodnie, podawano dożylnie badane preparaty. W takich warunkach spowodowane przez substancję badaną rozszerzenie tętnic wieńcowych i związane z tym zwiększenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych prowadzi do wzrostu ciśnienia tlenu we krwi żyłnej naczyń wieńcowych. Pomiar ciśnienia tlenu przeprowadzono polarograficznie przy użyciu elektrody platynowej metodą Gleichmanna i Lübbersa. Częstotliwość tętna oznaczano elektronowo w sposób ciągły, na podstawie systolitycznych górnych granic tętniczego ciśnienia krwi.

W następujących tablicach podano wyniki przeprowadzonych badań farmakologicznych. Preparaty badano każdorazowo w postaci chlorowodorków.

Przy wytwarzaniu drażetek i tabletek zawierających jako substancję czynną pochodne piperazyny wytwarzane sposobem według wynalazku, pochodne te można mieszać ze znanymi środkami pomocniczymi do tabletkowania lub drażetkowania.

Preparat	DL 50 g/kg mysz	Dawka mg/kg i.v.	Maksymalna zmiana ciś- nienia tlenu we krwi ży- lnej naczyń wieńcowych		Maksymalna zmiana częstotliwości tętna	
			%	minuty	%	minuty
1-(3,4-dwumetoksybenzylo)-4-[2- (3,4,5-trójetoksybenzoksy)-ety- lo]-piperazyna	i.p.: 0,175	2,0	+ 78	10	-17	20
1-(3,4-dwumetoksybenzylo)-4-[4- (3,4,5-trójetoksybenzoksy)-bu- tylo]-piperazyna	i.p.: 0,25	2,0	+ 69	40	+ 5	15
1-[2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-ety- lo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksyben- zoksy)-etylo]-piperazyna	i.v.: 0,057	2,0	+ 79	10	-21	30
1-[1-metylo-2-(3,4-dwumetoksy- fenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-etylo]-pipe- razyna	i.p.: 0,19	2,0	+118	>60	-12	30
1-[1-metylo-2-(3,4-dwumetoksy- fenylo)-etylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyna	i.p.: 0,097	2,0	+ 90	40	-21	40
1-[1-metylo-2-(3,4-dwumetoksy- fenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piper- azyna	i.p.: 0,11	2,0	+100	20	-10	30
1-[2-(3,4-dwumetoksyfenylo)- etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksy- benzoksy)-propylo]-piperazyna	i.v.: 0,038	2,0	+ 49	30	-23	>40
1-[3-(3,4-dwumetoksyfenylo)-pro- pylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksyben- zoksy)-etylo]-piperazyna	i.p.: 0,29	2,0	+ 34	>20	-23	>20
1-[3-(3,4-dwumetoksyfenylo)-pro- pylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksyben- zoksy)-propylo]-piperazyna	i.p.: 0,17	2,0	+ 43	30	-25	30
1-[3-(3,4-dwumetoksyfenylo)-pro- pylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksyben- zoksy)-butylo]-piperazyna	i.p.: 0,15	2,0	+138	>30	- 9	>30
1-[2-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-ety- lo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksyben- zoksy)-propylo]-piperazyna	i.p.: 0,11 i.v.: 0,016	2,0	+ 52	40	-20	40
1-[2-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-ety- lo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksyben- zoksy)-propylo]-piperazyna	i.p.: 0,12 i.v.: 0,028	2,0	+118	>50	-11	10
1-[2-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-ety- lo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksyben- zoksy)-butylo]-piperazyna	i.p.: 0,13 i.v.: 0,03	2,0	+ 42	>30	-11	>30
1-[1-metylo-2-(2,3,4-trójetoksy- fenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-etylo]-pipe- razyna	i.p.: 0,15	2,0	+ 74	>40	- 8	>20
1-[1-metylo-2-(2,3,4-trójetoksy- fenylo)-etylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-pipe- razyna	i.p.: 0,066	2,0	+128	40	-30	40
1-[1-metylo-2-(2,3,4-trójetoksy- fenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-pipe- razyna	i.p.: 0,115	2,0	+ 80	80	+ 5	80
1-[3-(2,3,4-trójetoksyfenylo)- propylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksy- benzoksy)-etylo]-piperazyna	i.p.: 0,19	2,0	+ 53	50	-16	>60
1-[3-(2,3,4-trójetoksyfenylo)- propylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piper- azyna	i.p.: 0,15	2,0	+ 45	30	-18	>30

Preparat	DL 50 g/kg mysz	Dawka mg/kg i.v.	Maksymalna zmiana ciś- nienia tętna we krwi ży- lnej naczyń wieńcowych		Maksymalna zmiana częstotliwości tętna	
			%	minuty	%	minuty
1-(2,3,4-trójetoksybenzyl)- -4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)- -etylo]-piperazyna	p.o.: 0,38	2,0	+103	50	-14	50
1-(2,3,4-trójetoksybenzyl)- -4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)- -propylo]-piperazyna	p.o.: 0,17 i.v.: 0,028	2,0	+ 60	50	-25	75
1-(2,3,4-trójetoksybenzyl)- -4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)- -propylo]-piperazyna	i.p.: 0,16	2,0	+ 63	60	-14	>80
1-(2,3,4-trójetoksybenzyl)- -4-[4-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)- -butylo]-piperazyna		2,0	+102	60	-12	25

3

nia, takimi jak skrobia, laktoza, talk itp. Do wytwarzania roztworów do stosowania pozajelitowego nadają się szczególnie na przykład chlorowodorki pochodnych piperazyny ze względu na ich przeważnie dobrą rozpuszczalność w wodzie. Oczywiście roztwory te do wstrzykiwań mogą także być produktami nierozpuszczalnymi w wodzie, przy zastosowaniu środków przeprowadzających w stan zawiesiny, emulgatorów i ewentualnie środków ułatwiających rozpuszczanie sposobem znanym.

Przykład I. Dwuchlorowodorek 1-[1-metylo-2-(2,3,4-trójetoksyfenilo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny.

17,6 g (0,05 mola) 1-[1-metylo-2-(2,3,4-trójetoksyfenilo)-etylo]-4-(2-hydroksypropylo)-piperazyny rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego benzenu i wkrapla w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut roztwór 11,5 g (0,05 mola) chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu w 50 ml bezwodnego benzenu. Następnie całość miesza się w ciągu 5–6 godzin, utrzymując we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 200 ml wody, miesza w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i oddziela wodną warstwę od benzenu. Warstwę wodną alkalizuje się wodnym roztworem 10% amoniaku i wydzielony olej rozpuszcza się w eterze, przemywa trzykrotnie wodą i suszy nad wyżarzonym siarczanem sodowym. Z kolei rozpuszczalnik oddestylowuje się, pozostały bezbarwny, lepki olej miesza z małą ilością bezwodnego alkoholu i dodaje alkoholowego roztworu kwasu solnego do odczynu kwaśnego wobec Kongo. Po ochładzaniu lodem wytworzone kryształy odsysa się. Po przekrystalizowaniu z bezwodnego alkoholu otrzymuje się dwuchlorowodorek 1-[1-metylo-2-(2,3,4-trójetoksyfenilo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 205°C. Wydajność: 22 g = 71% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Dwuchlorowodorek 1-(3,4-dwumetoksybenzyl)-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny.

23,6 g (0,1 mola) N-(3,4-dwumetoksybenzyl)-piperazyny rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu i po dodaniu 5,4 g (0,1 mola) metanolanu

4

sodowego w temperaturze 50–60°C, mieszając, wkrapla się w ciągu godziny roztwór 29 g (0,1 mola) estru 3-chloropropylowego kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego w 50 ml dwumetyloformamidu.

5 Następnie całość miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze 100°C. Z kolei mieszaninę reakcyjną zateża się pod ciśnieniem obniżonym za pomocą ssawkowej pompy wodnej i do pozostałości dodaje 100 ml wody. Roztwór wodny ekstrahuje się eterem i roztwór eterowy przemywa wielokrotnie wodą, suszy nad wyżarzonym siarczanem sodowym i zateża do około 100 ml. Po dodaniu eterowego roztworu kwasu solnego otrzymuje się dwuchlorowodorek 1-(3,4-dwumetoksybenzyl)-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny. Produkt ten przekrystalizowany z małej ilości bezwodnego alkoholu ma postać bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 231–233°C. Wydajność: 42 g = 78% wydajności teoretycznej.

20 Przykład III. Dwuchlorowodorek 1-[2-(2,3,4-trójetoksyfenilo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny.

Do zawiesiny 23,4 g (0,1 mola) 3,4,5-trójetoksybenzoianu sodowego w 100 ml sulfolenu metylowego wkrapla się w temperaturze 30–40°C mieszając roztwór 40 g (0,1 mola) 1-[2-(2,3,4-trójetoksyfenilo)-etylo]-4-(2-bromopropylo)-piperazyny w 100 ml sulfolenu metylowego. Całość miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze 50–60°C. Następnie zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 100 ml wody. Z kolei ekstrahuje się dwukrotnie benzenem, połączone wyciągi przemywa wielokrotnie wodą i suszy nad wyżarzonym siarczanem sodowym. Następnie zateża się pod ciśnieniem zmniejszonym za pomocą ssawkowej pompy wodnej w temperaturze 40°C do małej objętości i dodaje alkoholowego roztworu kwasu solnego do odczynu kwaśnego wobec Kongo. Po ochłodzeniu otrzymane kryształy odsysa się i przekrystalizowuje je z małej ilości bezwodnego alkoholu. Otrzymuje się dwuchlorowodorek 1-[2-(2,3,4-trójetoksyfenilo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny jako bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 214–216°C. Wydajność: 40 g = 66% wydajności teoretycznej.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w poprzednich przykładach wytwarza się następujące związki, których temperatury topnienia oznaczono w skrócie t.t.:

dwuchlorowodorek 1-(3,4-dwumetoksybenzylo)-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-etylo]-piperazyny o t.t. 169°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-(3,4-dwumetoksybenzylo)-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 218°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-(3,4-dwumetoksybenzylo)-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-3-metoksypropylo]-piperazyny o t.t. 171°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-(3,4-dwumetoksybenzylo)-4-[4-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-butylo]-piperazyny o t.t. 202°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-etylo]-piperazyny o t.t. 229°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 226°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 224°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-butylo]-piperazyny o t.t. 223°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-2-metylopropylo]-piperazyny o t.t. 219°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[3-(3,4-dwumetoksyfenylo)-propylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-etylo]-piperazyny o t.t. 195°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[3-(3,4-dwumetoksyfenylo)-propylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 210°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[3-(3,4-dwumetoksyfenylo)-propylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 208°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[3-(3,4-dwumetoksyfenylo)-propylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-butylo]-piperazyny o t.t. 217°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[1-metylo-2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-etylo]-piperazyny o t.t. 222°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[1-metylo-2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 220°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[1-metylo-2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 222°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[1-metylo-2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-butylo]-piperazyny o t.t. 234°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[2-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-etylo]-piperazyny o t.t. 211°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[2-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-etylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 227°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[2-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-etylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-butylo]-piperazyny o t.t. 224°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[3-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-

-propylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-etylo]-piperazyny o t.t. 188°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[3-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-propylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 205°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[3-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-propylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 203°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[3-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-propylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-butylo]-piperazyny o t.t. 218°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[1-metylo-2-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-etylo]-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-etylo]-piperazyny o t.t. 225°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[1-metylo-2-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-etylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 226°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-[1-metylo-2-(2,3,4-trójetoksyfenylo)-etylo]-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-butylo]-piperazyny o t.t. 216°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-(2,3,4-trójetoksybenzylo)-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-etylo]-piperazyny o t.t. 224°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-(2,3,4-trójetoksybenzylo)-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 230°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-(2,3,4-trójetoksybenzylo)-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 230°C (z rozkładem),

dwuchlorowodorek 1-(2,3,4-trójetoksybenzylo)-4-[3-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-propylo]-piperazyny o t.t. 202°C (z rozkładem),

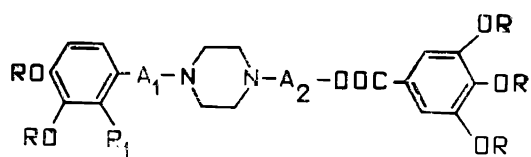
dwuchlorowodorek 1-(2,3,4-trójetoksybenzylo)-4-[2-(3,4,5-trójetoksybenzoksy)-3-metoksypropylo]-piperazyny o t.t. 215°C (z rozkładem).

Zastrzeżenie patentowe

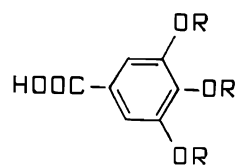
Sposób wytwarzania pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1 albo 2 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru albo rodnik alkoksylowy o 1 albo 2 atomach węgla, zaś A₁ oraz A₂ oznaczają rodniki alkilenowe o prostych albo rozgałęzionych łańcuchach, o 1—4 atomach węgla, przy czym rodnik A₂ może jeszcze być ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkoksylowym, **znamienny tym**, że kwas trójkoksybenzoesowy o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, lub jego funkcjonalne pochodne poddaje się reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze 3, w którym R, R₁, A₁ i A₂ mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, względnie ester chlorowcoalkilowy kwasu trójkoksybenzoesowego o ogólnym wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R i A₂ mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się z pochodną piperazyny o ogólnym wzorze 5, w którym R, R₁ i A₁ mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, albo sól metalu alkalicznego kwasu trójkoksybenzoesowego o ogólnym wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną piperazyny o ogólnym wzorze 7, w którym R, R₁, A₁, A₂ i Hal mają wyżej podane znaczenie.

Dokonano jednej poprawki

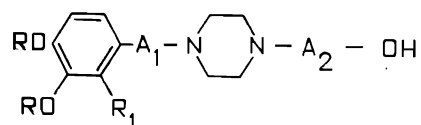




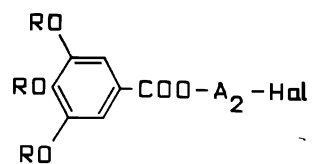
WZÓR 1



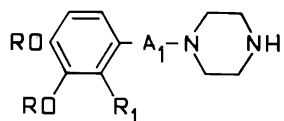
WZÓR 2



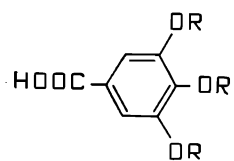
WZÓR 3



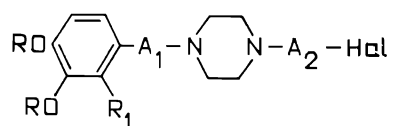
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7