

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45223

Kl. 12 p, 6

Société des Usines Chimiques Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny

Patent trwa od dnia 28 stycznia 1960 r.

Pierwszeństwo: 25 lutego 1959 r. (Wielka Brytania).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej pochodnej piperazyny, o wzorze (1) oraz jej soli.

Według wynalazku produkt ten wytwarza się przez reakcję związku, o wzorze ogólnym (2) ze związkiem o wzorze (3), przy czym P i Q stanowią reszty, które zostają usunięte z wyjątkiem reszty o wzorze (4), zawartej w jednej z nich. X oznacza grupę aminową lub grupę dającą się w grupę aminową przeprowadzić, np. grupę nitrową lub grupę acyloaminową. Sposób ten można przeprowadzać według dwóch następujących odmian:

1. Przez kondensację N-benzylpiperazyny ze związkiem, o wzorze (5), w którym Y oznacza atom chlorowca, szczególnie chloru lub bromu, X ma znaczenie wyżej podane, któremu ewentualnie towarzyszy przeprowadzenie z grupy X w pierwszorzędową grupę aminową. Gdy X oznacza grupę nitrową,

otrzymany związek, o wzorze (6) redukuje się do pochodnej aminowej znany sposóbem. Redukcję tą przeprowadza się korzystnie za pomocą wodoru, w obecności platyny Adams'a lub za pomocą żelaza w środowisku kwasu octowego. Rozumie się, że sposoby redukcji, które wywoływałyby uwodornienie jednego lub drugiego rdzenia benzenowego lub grupy karbonylowej lub które wywoływałyby uszkodzenie cząsteczki, są wykluczone. Gdy X oznacza rodnik acyloaminowy, taki jak acetyloaminowy lub formyloaminowy, przekształcenie w grupę aminową osiąga się przez hydrolizę, korzystnie rozcieńczonym kwasem mineralnym.

2. Kondensacja zdolnego do reakcji estru benzylowego ze związkiem, o wzorze (7), w którym X ma znaczenie wyżej podane, przy czym ewentualnie następuje przekształcenie X w rodnik aminowy. W tej odmianie

sposobu X oznacza korzystnie rodnik — NH_2 i ester benzylowy, korzystnie chlorek benzylu.

Produkt o wzorze (1) posiada właściwości farmakologiczne bardzo interesujące, działa w szczególności, jako środek neurostatyczny, przeciwwymiotny, przeciwkonwulsyjny i wywołujący miejscowe znieczulenie. Poza tym posiada między innymi lekkie działanie neuroleptyczne.

Do stosowania terapeutycznego związek o wzorze (1) można podawać taki jak jest lub pod postacią soli ze związkiem terapeutycznie dopuszczalnym. Jako sole, które można stosować, można wymienić w szczególności chlorowodorki, zwłaszcza chlorowodorki, azotany, siarczany, maleiniany, fumarany, cytryniany, winiany, metanosulfoniany i etanodwusulfoniany. Takie sole można wytwarzać znanymi sposobami, na przykład przez zmniejszanie związku o wzorze (1) z odpowiednim kwasem w środowisku rozpuszczalnika i następnie odparowanie.

Przykład I. Uwodarnia się w temperaturze 22°C pod ciśnieniem atmosferycznym 32 g chlorowodorku 1-(2'-chloro-4-nitrobenzoilo)-4-benzylpiperazyny w 500 cm^3 kwasu octowego, w obecności 1,6 g platyny Adams'a, uprzednio zredukowanej. Po pochłonięciu teoretycznej ilości wodoru, co trwa około 45 minut, katalizator odsąca się i odparowuje kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 150 cm^3 wody i alkalizuje przez dodanie 60 cm^3 ługu sodowego ($d = 1,33$) i ekstrahuje 5-krotnie 400 cm^3 chloroformu. Wyciągi zebrane razem suszy się siarczanem sodowym i pozostaje po odparowaniu chloroformu 28,5 g pozostałości, która krystalizuje przy rozcieraniu z eterem naftowym. Po czym przekrystalizowuje się w 160 cm^3 octanu etylu i otrzymuje 19,5 g 1-(2'-chloro-4'-aminobenzoilo)-4-benzylpiperazyny, topniejącej w temperaturze 150°C (Kofler).

Chlorowodorek 1-(2'-chloro-4'-nitrobenzoilo)-4-benzylpiperazyny, który stanowi produkt wyjściowy, otrzymuje się przez reakcję 4-benzylpiperazyny (17,6 g) z chlorkiem 2-chloro-4-nitrobenzoilu (22 g), w środowisku estru etylowego (200 cm^3), przy utrzymywaniu temperatury około -10°C . Otrzymuje się w ten sposób 39,4 g chlorowodorku 1-(2'-chloro-4'-nitrobenzoilo)-4-benzylpiperazyny, topniejącej w temperaturze 225°C .

Przykład II. Dodaje się po trochu (w ciągu 1 godziny) mieszając energicznie 9 g sproszkowanego żelaza do roztworu 7,2 g 1-(2'-chloro-4'-nitrobenzoilo)-benzylpiperazyny w 40 cm^3 wrzącego kwasu octowego.

Ogrzewanie do wrzenia i mieszanie kontynuuje się w ciągu 30 minut. Po oziębieniu osusza się osad na powietrzu i przemywa 20 cm^3 chloroformu, który łączy się z przesączem octowym. Odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość przenosi się do roztworu 11 g węgla sodowego w 100 cm^3 wody i 100 cm^3 chloroformu. Sączy się przez ziemię okrzemkową, dekantuje, po czym ekstrahuje warstwę wodną 3 razy 50 cm^3 chloroformu. Po przemyciu wyciągów chloroformowych wodą, wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu, przenosi się oleistą pozostałość (66 g) do 20 cm^3 wrzącego izopropanolu. Wykrystalizowuje przez oziębienie 3,5 g 1-(2'-chloro-4'-aminobenzoilo)-4-benzylpiperazyny, topniejącej w temperaturze 150°C .

Przykład III. Ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin roztwór 4 g 1-(2'-chloro-4'-aminobenzoilo)-piperazyny i 1,05 g chlorku benzylu w 50 cm^3 metanolu. Odparowuje się metanol pod ciśnieniem zmniejszonym i pozostałość wylugowuje się 3-krotnie 50 cm^3 wrzącego octanu etylu, osuszając za każdym razem. Odparowuje się przesącz i pozostałość przenosi się do 5 cm^3 wrzącego izopropanolu. Po oziębieniu krystalizuje 0,87 g 1-(2'-chloro-4'-aminobenzoilo)-4-benzylpiperazyny, topniejącej w temperaturze 147°C . Po ponownej krystalizacji w 5 cm^3 izopropanolu otrzymuje się 0,53 g produkt, topniejącego w temperaturze 150°C .

Przykład IV. Ogrzewa się do wrzenia w ciągu 12 godzin 2 g winianu 1-(2'-chloro-4'-formyloaminobenzoilo)-4-benzylpiperazyny w 20 cm^3 wody destylowanej. Oziębia się, alkalizuje węglanem potasowym i ekstrahuje 3 razy 25 cm^3 chloroformu. Po przemyciu wodą i wysuszeniu nad siarczanem sodowym, chloroform odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość (1 g) rozpuszcza w 8 cm^3 wrzącego izopropanolu.

Wytrąca się przez oziębienie 0,45 g 1-(2'-chloro-4'-aminobenzoilo)-4-benzylpiperazyny, topniejącej w temperaturze 150°C .

1-(2'-chloro-4'-formyloaminobenzoilo)-4-benzylpiperazynę, której uwodniony winian topnieje w temperaturze $135-140^\circ\text{C}$, można wy-

tworzyć przez reakcję chlorku 2-chloro-4-formyloaminobenzoilu z 1-benzylpiperazyną.

Przykład V. Ogrzewa się do wrzenia w ciągu 5 godzin roztwór 1,33 g 1-(2'-chloro-4'-acetyloaminobenzoilo)-4-benzylpiperazyny w 20 cm³ kwasu solnego. Proces prowadzi się, jak w przykładzie IV. Otrzymuje się 0,5 g 1-(2'-chloro-4'-aminobenzoilo)-4-benzylpiperazyny, topniejącej w temperaturze 150° C.

1-(2'-chloro-4'-acetyloaminobenzoilo)-4-benzylpiperazynę, której uwodniony winian topnieje w temperaturze 135—140° C, można wytwarzać przez reakcję chlorku 2-chloro-4-acetyloaminobenzoilu z 1-benzylpiperazyną.

Zastrzeżenia patentowe

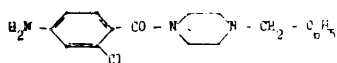
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny, o wzorze (1) i ich soli, znamieny tym, że związek o wzorze (2) podaje się reakcji ze związkiem o wzorze (3), przy czym P i Q oznaczają reszty, które zostają usunięte z wyjątkiem reszty o wzo-

rze (4), zawartej w jednej z nich, X oznacza grupę aminową lub grupę dającą się w grupę aminową przekształcić i następnie w razie potrzeby przeprowadza się grupę X w grupę aminową i ewentualnie zasadę w sól.

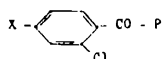
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że wprowadza się w reakcję N-benzylpiperazynę ze związkiem o wzorze (5), w którym Y oznacza atom chlorowca, a X ma znaczenie wyżej podane i w razie potrzeby przekształca się grupę X w grupę aminową.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że wprowadza się w reakcję zdolny do reakcji ester benzylowy ze związkiem o wzorze (7), w którym X ma znaczenie wyżej podane i w razie potrzeby przekształca się następnie X w grupę aminową.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc

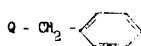
Zastępcy: Józef Felkner & Wanda Modlibowska
rzecznicy patentowi



WZÓR 1



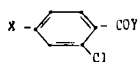
WZÓR 2



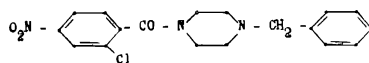
WZÓR 3



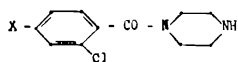
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7

