



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.V.1964 (P 104 533)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 21.V.1966

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d

51/10



Współtwórcy wynalazku: prof. dr László Vargha, dr Lajos Toldy, István
Tóth, dr József Borsi, dr Boris Dumbovich

Właściciel patentu: Egyesült Gyógyszer-es Tápszergyár, Budapest
(Węgry)

Sposób wytwarzania pochodnych piperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny odznaczających się cennymi właściwościami.

Stwierdzono, że nowe, podstawione asymetrycznie pochodne piperazyny o wzorze ogólnym 1, gdzie R_1 , R_2 , R_3 oraz R'_1 , R'_2 i R'_3 są niższymi grupami alkoksylowymi, przy czym jednym spośród każdego trzech podstawników może być również atom wodoru, A oznacza normalny lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy o 1 — 6 atomach węgla dowolnie podstawiony atomami chlorowca albo przedzielony atomami tlenu, zaś B oznacza proste wiązanie chemiczne lub grupę — OA' —, w której A' ma takie same znaczenie jak A, jak również ich addycyjne sole z kwasami i czwartorzędowe pochodne amoniowe, posiadają cenne właściwości farmakodynamiczne. Związki te wykazują działanie kojące oraz powstrzymują rozwój owrzodzenia wywołanego sztucznie. Przeciętą skuteczną dawką hamującą rozwój wrzodu (ED_{50}), na przykład chlorowodoru 1-(3', 4', 5'-trójmetoksybenzoilo)-4-[β-(3'', 4'', 5''-trójmetoksybenzoiloksy)-propylo]-piperazyny, wynosi u szczurów przy podaniu doustnym 45—50 mg/kg, to jest tylko 3,3% wartości LD_{50} .

Mechanizm działania związków otrzymanych sposobem według wynalazku jest inny niż u znanych związków o działaniu przeciwrzodowym, ponieważ związki otrzymane sposobem według wynalazku nie mają działania antycholinergicznego.

2

go. Również na myszach hamują wzmożony ruch robaczkowy jelit spowodowany odruchem orientacyjnym i przeciwdziałają skutkowi podwzgórzowoczynnych pobudzających leków (jak meskalina, morfina, dwuetyloamid kwasu lizerginowego). Ponadto cennymi zaletami tych związków jest zarówno niska toksyczność ostra i chroniczna, jak i łatwa rozpuszczalność w wodzie. Ta ostatnia właściwość umożliwia podawanie ich w terapii również pozajelitowo.

Przeciętą dawką skuteczną (ED_{50}) estru 3', 4', 5'-trójmetoksybenzoilowego N-3,4,5-trójmetoksybenzoilo-N'-(β-oksyetylo)-piperazyny hamująca orientacyjnie wzmożony ruch robaczkowy jelit, w przypadku podawania śródtrzewnowo, wynosi na myszach 120 mg/kg, a na szczurach — 150 mg/kg. Analogiczne dawki estru 3', 4', 5'-trójmetoksybenzoilowego N-3,4,5-trójmetoksybenzoilo-N'-(β-oksypropylo)-piperazyny wynoszą odpowiednio 56 mg/kg i 50 mg/kg. Wartości LD_{50} obu tych związków mieszczą się pomiędzy 400 i 500 mg/kg przy podawaniu śródtrzewnym, oraz 1200 — 1500 mg/kg w przypadku podawania doustnie. Znane związki o wzorze ogólnym 1 wykazują podobne wartości ED_{50} i LD_{50} .

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 można otrzymać jednym z następujących sposobów:

Pochodną piperazyny o wzorze ogólnym 2, w którym R'_1 , R'_2 i R'_3 , A i B posiadają znaczenie podane wyżej, poddaje się reakcji z reaktywną po-

chodną, na przykład chlorowcową, amidem lub estrem kwasu benzoowego, podstawionego grupami alkoksylowymi o wzorze ogólnym 3, gdzie R'_1 , R'_2 i R'_3 mają znaczenie jak wyżej, a X oznacza reaktywną grupę, najkorzystniej atom chlorowca.

Pochodną piperazyny o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie jak wyżej, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 5, gdzie R'_1 , R'_2 , R'_3 , A, B oraz X mają znaczenie jak wyżej.

Pochodną piperazyny o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 , R_2 , R_3 , A i B mają znaczenie jak wyżej estryfikuje się związkami o wzorze ogólnym 7, gdzie R'_1 , R'_2 , R'_3 oraz X mają znaczenie jak wyżej.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 otrzymane sposobem według wynalazku można dla celów terapeutycznych stosować w postaci wolnych zasad lub nietoksycznych addycyjnych soli z kwasami (na przykład chlorowodoroków, siarczanów, fosforanów, etylosiarczanów, fumaranów, maleinianów, bursztynianów, winianów, askorbinianów itd.) lub pochodnych czwartorzędowych. Wymienione addycyjne sole z kwasami i pochodne czwartorzędowe można otrzymać znanymi sposobami.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku zawierają poniższe przykłady.

Przykład I. 20 g 4-(β -hydroksyetylo)-piperazyny rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego chloroformu, dodaje 34 g trójetiloaminy i miesza się oraz chłodząc wkrapla roztwór 76 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu w 450 ml bezwodnego chloroformu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez noc i następnie przemywa roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą. Chloroform oddestylowuje się, a pozostałość przemywa wodą i ponownie rozpuszcza w chloroformie. Po odpędzeniu chloroformu pozostałość rozpuszcza się w acetonie i dodaje roztworu kwasu chlorowodorowego w bezwodnym etanolu. Z roztworu wytrąca się chlorowodorek 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-[β -(3'', 4'', 5''-trójetoksybenzoiloksy)-etylo]-piperazyny. Po przekrystalizowaniu z acetonu produkt topi się w 189 — 191°C.

Punkt topnienia czwartorzędowej pochodnej tego związku otrzymany przez reakcję roztworu wolnej zasady z jodkiem metylu, wynosi 123 — 125°C.

Przykład II. Postępuje się podobnie jak w przykładzie I, lecz jako materiał wyjściowy stosuje równoważną ilość chlorku 3,4-dwumetoksybenzoilu zamiast chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu. Otrzymany chlorowodorek 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-[β -(3'', 4'', 5''-dwumetoksybenzoiloksy)-etylo]-piperazyny, po przekrystalizowaniu z bezwodnej mieszaniny etanolu i eteru, topi się w temperaturze 109 — 112°C.

Przykład III. Postępuje się podobnie jak w przykładzie I, lecz jako materiał wyjściowy stosuje równoważną ilość 4-(β -hydroksypropylo)-piperazyny zamiast 4-(β -hydroksyetylo)-piperazyny. Otrzymany chlorowodorek 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-[β -(3'', 4'', 5''-trójetoksybenzoilo)-

ksy)-propylo]-piperazyny, po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu topi się w temperaturze 173 — 175°C.

Przykład IV. Postępuje się podobnie jak w przykładzie I, tylko zamiast 4-(β -hydroksyetylo)-piperazyny stosuje się równoważną ilość 4-(γ -hydroksypropylo)-piperazyny. Otrzymany chlorowodorek 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-[γ -(3'', 4'', 5''-trójetoksybenzoiloksy)-propylo]-piperazyny, po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu, topi się w temperaturze 186 — 188°C.

Przykład V. W 25 g glikolu etylenowego rozpuszcza się 0,8 g metalicznego sodu i dodaje roztwór 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-(2''-chloroetylo)-piperazyny w 50 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę tę ogrzewa się i miesza w ciągu 2 godzin, przy czym benzen oddestylowuje się. Pozostałość miesza się w temperaturze pokojowej przez dalsze 16 godzin, następnie dodaje wody i benzenu, wytrząsa, po czym warstwę benzenową oddziela się i wytrząsa z 30 ml 10%-owego roztworu kwasu solnego w wodzie. Kwaśny wodny wyciąg alkalizuje się węglanem potasu i ekstrahuje chloroformem. Otrzymany w ten sposób wyciąg chloroformowy odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w bezwodnym eterze i następnie dodaje roztworu kwasu chlorowodorowego w bezwodnym etanolu. Wytrącony chlorowodorek 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-[2''-(β -hydroksyetyloksy)-etylo]-piperazyny, po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu, topi się w temperaturze 196 — 197°C.

2,2 g otrzymanego chlorowodoru 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-[2''-(β -hydroksyetyloksy)-etylo]-piperazyny rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego chloroformu i do roztworu tego dodaje 1,4 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu. Otrzymany roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 6 godzin, ochładza i przemywa wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego. Następnie oddestylowuje się chloroform, pozostałość rozpuszcza w bezwodnym eterze i do tego roztworu dodaje kwasu chlorowodorowego w bezwodnym etanolu. Otrzymany chlorowodorek estru 3'', 4'', 5''-trójetoksybenzoiesowego 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-[2''-(β -hydroksyetyloksy)-etylo]-piperazyny, po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu topi się w temperaturze 158 — 160°C.

Przykład VI. 1,7 g N-[2-(β -hydroksyetyloksy)-etylo]-piperazyny i 3 g trójetiloaminy rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego chloroformu i do ochłodzonego roztworu dodaje 4,7 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez okres 6 godzin, ochładza i wytrząsa z wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego. Oddzielony roztwór chloroformowy odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w bezwodnym eterze i następnie dodaje kwasu chlorowodorowego w bezwodnym etanolu. Otrzymany chlorowodorek estru 3'', 4'', 5''-trójetoksybenzoiesowego 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-[2''-(β -hydroksyetyloksy)-etylo]-piperazyny, po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu, topi się w temperaturze 158 — 160°C.

Przykład VII. 5,2 g 4-(β -hydroksyetylo)-

-piperazyny rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego benzenu i mieszając wkrapla roztwór 4,62 g chlorku 3, 4, 5-trójetoksybenzoilu w 150 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę pozostawia się przez noc, osad oddziela przez dekantację, a roztwór benzenowy odparowuje do sucha. Jako pozostałość otrzymuje się 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-(β-hydroksyetylo)-piperazynę. Punkt topnienia fumaranu tego związku (otrzymanego w roztworze bezwodnego etanolu) wynosi 184 — 186°C.

4 g powyżej otrzymanej zasady oraz 2 ml trójetiloaminy rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego chloroformu i stopniowo, przy jednoczesnym chłodzeniu, dodaje roztwór 3,7 g chlorku 3,5-dwumetoksy-4-butoksybenzoilu w 20 ml bezwodnego chloroformu. W dalszym ciągu z mieszaniną reakcyjną postępuje się podobnie jak w przykładzie I.

Otrzymuje się chlorowoderek 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-[β-(3'', 5''-dwumetoksy-4''-butoksybenzoiloksy)-etylo]-piperazyny, który po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu topi się w temperaturze 185 — 187°C.

Przykład VIII. Otrzymaną 1-(3', 5'-dwumetoksy-4'-butoksybenzoilo)-4-(β-oksyetylo) - piperazynę przeprowadza się w ester kwasu 3, 4, 5-trójetoksybenzoesowego, przy czym postępuje się podobnie jak w przykładzie VII. Otrzymany chlorowoderek 1-(3', 5'-dwumetoksy-4'-butoksybenzoilo)-4-[β-(3'', 4'', 5''-trójetoksybenzoiloksy)-etylo]-piperazyny topi się w temperaturze 89 — 91°C.

Przykład IX. Do roztworu 5,4 g 4-(β-hydroksybutylo)-piperazyny w 86 ml suchego dwuchloroetanu dodaje się 8,9 g trójetiloaminy, po czym mieszając i chłodząc, wkrapla się w ciągu 2,5 godzin roztwór 20 g chlorku 3, 4, 5-trójetoksybenzoilu w 82 ml suchego dwuchloroetanu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, odsącza wytrącony chlorowoderek trójetiloaminy, a przesącz przemycza wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, po czym dwuchloroetan oddestylowuje się. Pozostałość rozpuszcza się we wrzącym absolutnym alkoholu etylowym i po 2 — 3 godzinach odsącza

wytrącony kwas 3, 4, 5-trójetoksybenzoesowy. Do pozostałego przesącza dodaje się kwasu szczawowego, w rezultacie czego wytrąca się szczawian 1-(3', 4', 5'-trójetoksybenzoilo)-4-[β-(3'', 4'', 5''-trójetoksybenzoiloksy)-butylo]-piperazyny, który po przekrystalizowaniu z absolutnego alkoholu etylowego topi się z rozkładem w temperaturze 143 — 146°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych, asymetrycznie podstawionych, pochodnych piperazyny o wzorze ogólnym 1, gdzie R_1 , R_2 , R_3 , oraz R'_1 , R'_2 , R'_3 , są niższymi grupami alkoksylowymi, przy czym jednym z każdych trzech podstawników może być atom wodoru, A oznacza normalny lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy o 1 — 6 atomach węgla, ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, albo przedzielony atomami tlenu, zaś B oznacza proste wiązanie chemiczne lub grupę -OA'-, w której A' posiada takie same znaczenie jak A, jak również ich addycyjnych soli z kwasami i pochodnych czwartorzędowych, **znamienny tym**, że pochodną piperazyny o wzorze ogólnym 2, w którym R'_1 , R'_2 , R'_3 , A i B posiadają znaczenie jak wyżej, poddaje się reakcji z reaktywną pochodną na przykład chlorowcową, estrem, lub amidem kwasu benzoesowego podstawionego grupami alkoksylowymi o wzorze ogólnym 3, w którym R'_1 , R'_2 i R'_3 mają znaczenie jak wyżej, a X oznacza reaktywną grupę, najkorzystniej atom chlorowca, albo też pochodną piperazyny o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie jak wyżej, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 5, gdzie R'_1 , R'_2 , R'_3 , A, B oraz X mają znaczenie jak wyżej, albo wreszcie pochodną piperazyny o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 , R_2 , R_3 , A i B mają znaczenie jak wyżej, estryfikuje się związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym R'_1 , R'_2 , R'_3 oraz X mają znaczenie jak wyżej, po czym tak otrzymane produkty przeprowadza się w addycyjne sole z kwasami lub w pochodne czwartorzędowe.

