



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

235613

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 295/18

/22/ Přihlášeno 02 09 83
/21/ /PV 6406-83/

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 15 11 86

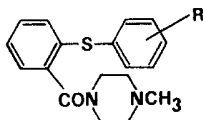
(75)

Autor vynálezu

ČERVENÁ IRENA ing. CSC., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 4-methylpiperazidů 2-arylthiobenzoových kyselin a jejich maleinátů

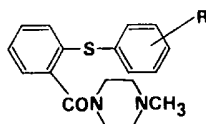
Vynález spadá do oboru syntézy léčiv.
Jeho předmětem je způsob přípravy 4-methyl-
piperazidů 2-arylthiobenzoových kyselin
obecného vzorce I,



/I/

ve kterém R značí atom vodíku, methyl, atom chloru nebo hydroxymethyl v o- nebo p-poloze jádra, a jejich maleinátů. Látky podle vynálezu jsou meziprodukty přípravy dalších farmakodynamicky účinných piperazinových derivátů a jejich maleináty mají zčásti samy o sobě určité použitelné farmakodynamické účinky, například centrálně stimulační, antitusický, hypotenzivní a adrenolytický. Způsob přípravy látek I podle vynálezu spočívá v reakcích 4-methylpiperazidu kyseliny 2-jodbenzoové s příslušnými thiofenoly za přítomnosti dimethylformamidu, uhličitanu draselného a malých množství mědi a jodidu měďného jako katalyzátoru. Získané báze I se neutralizací kyselinou maleinovou převedou na krystalické maleináty.

Vynález se týká způsobu přípravy 4-methylpiperazidů 2-arylthiobenzoových kyselin obecného vzorce I,



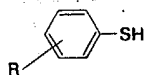
/I/

ve kterém R značí atom vodíku, methyl, atom chloru nebo hydroxymethyl v o- nebo p-poloze jádra, a jejich maleinátů.

Látky podle vynálezu jsou v první řadě meziprodukty syntézy dalších piperazinových derivátů, které mají terapeuticky použitelné farmakodynamické nebo obecně biologické vlastnosti. Některé z látek podle vynálezu vykazují též samy o sobě určité účinky, které naznačují možnost praktického využití. Tak například 4-methylpiperazid kyseliny 2-/2-tolylthio/benzoové byl testován ve formě hydrogenmaleinátu. Při intravenózním podání myším vykazuje akutní toxicitu danou střední smrtnou dávkou $LD_{50} = 50$ mg/kg. V dávce 10 mg/kg s.c. má stimulační účinnost, protože signifikantně zvyšuje spontánní motilitu myší. V orální dávce 25 mg/kg má antitusický účinek u morčat při použití modelu kašle dosaženého chemickým drážděním dýchacího traktu morčat aerosolem kyseliny citrónové. V uvedené dávce došlo ke snížení záchvatů kašle přibližně na 50 % /za 1 h po aplikaci/ ve srovnání s kontrolou; odpovídá to přibližně účinku 10 mg/kg p.o. kodeinu.

Dále lze uvést 4-methylpiperazid kyseliny 2-/2-hydroxymethylfenylthio/benzoové, který byl rovněž testován ve formě hydrogenmaleinátu. Jeho akutní toxicita při intravenózním podání, $LD_{50} = 175$ mg/kg /u myší/. V dávce 35 mg/kg i.v. vyvolává látka signifikantní snížení krevního tlaku u normotensních krys. V téže dávce snižuje o 40 % presorickou odpověď na standardní dávku adrenalinu u krys. Látka má tedy hypotensivní a adrenolytickou aktivitu.

Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v reakci známého 4-methylpiperazidu kyseliny 2-jodbenzoové /Prikulis A. et al., Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser. 1976, 450; Chem. Abstr. 85, 155 678, 1976/ s thiofenoly obecného vzorce II,



/II/

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I.

Tato reakce se provede s výhodou za přítomnosti dimethylformamidu jako ředidla, dále uhličitanu draselného jako kondenzačního činidla, které váže uvolněný jodovodík a konečně za přítomnosti malých množství mědi a jodidu měďného jako katalyzátorů.

Reakce se provádějí pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 150 až 160 °C. Dále podrobně popsáním izolačním postupem se získají olejovité nebo krystalické báze vzorce I, které se převedou neutralizací kyselinou maleinovou na dobře krystalizující hydrogenmaleináty. Výchozí thiofenoly jsou většinou komerčně dostupné a vesměs jsou známy. Pokud je nutné je připravovat, je v příkladech uveden odkaz na literaturu. Identita nových látek podle vynálezu byla zjištěna analyticky a pomocí spektrálních metod. Dále uvedené příklady jsou ilustrací možností vynálezu, avšak není jejich účelem tyto možnosti v plném rozsahu popisovat.

P ř í k l a d 1

1-methyl-4-/2-fenylthio/benzoyl/piperazin

Směs 4,0 g thiofenolu, 10 ml dimethylformamidu, 9,9 g 4-methylpiperazidu kyseliny 2-jodbenzoové, 6,4 g uhličitanu draselného, 0,2 g mědi a 0,2 g jodidu mědného se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 8 h v lázni vyhřáté na 150 až 160 °C. Po ochlazení se směs rozdělí třepáním mezi vodu a benzen, benzenová vrstva se zfiltruje, promyje vodou, vysuší uhličitanem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 9,4 g surové olejovité báze, která se neutralizuje pomocí 3,5 g kyseliny maleinové ve 13 ml vroucího ethanolu. Stáním vykřystaluje 10,7 g /83 %/ žádaného hydrogenmaleinátu, který krystaluje z ethanolu a taje při 178 až 180 °C.

Použitý výchozí 4-methylpiperazid kyseliny 2-jodbenzoové sice byl v literatuře popsán /citováno/, avšak popis jeho přípravy je velmi nedokonalý a rovněž charakterizace je nedosta-
tečná. Z toho důvodu je uveden i použitý způsob přípravy této výchozí látky:

K míchané směsi 75 ml 1-methylpiperazinu a 25 ml chloroformu se zvolna přikape směs 133 g 2-jodbenzoylchloridu /Raiford L.C., Lankelma H.P., J. Amer. Chem. Soc. 47, 1 121, 1925/ a 30 ml chloroformu a směs se míchá 1 h při teplotě místnosti. Potom se další 1 h za-
hřívá pod zpětným chladičem v lázni vyhřáté na 120 °C. Po stání přes noc se vyloučený hydro-
chlorid žádaného 4-methylpiperazidu kyseliny 2-jodbenzoové odsaje a překrystaluje z ethanolu. Získá se ve výtěžku 143 g /78 %/ a taje při 245 až 250 °C. Po další krystalizaci z ethanolu je látka analyticky čistá a taje při 248 až 252 °C. Citovaná literatura uvádí pro hydrochlo-
rid teplotu tání 163 až 165 °C, což není ve shodě s nálezem nyní učiněným. Rozkladem hydro-
chloridu vodným amoniakem se uvolní báze 4-methylpiperazidu kyseliny 2-jodbenzoové, která se izoluje extrakcí benzenem. Po odpaření se získá jako krystalická látka tající při 104 až 106 °C /benzen-petrolether/.

P ř í k l a d 2

1-methyl-4-/2-/2-methylfenylthio/benzoyl/piperazin

Preparace se provede podobně jako v předchozím případě za použití 2,6 g 2-methylthiofe-
nolu /Leuckart R., J. Prakt. Chem. /2/ 41, 188, 1890; Bourgeois E., Rec. Trav. Chim. Pays-
-Bas 18, 426, 1899; Chem. Zentralbl. 1900, I, 252/ a 5,75 g 4-methylpiperazidu kyseliny
2-jodbenzoové za přítomnosti 5 ml dimethylformamidu, 3,7 g uhličitanu draselného, 0,1 g mědi
a 0,1 g jodidu mědného. Získá se 5,7 g surové olejovité báze, která neutralizací pomocí 2,3 g
kyseliny maleinové ve 13 ml ethanolu poskytne 6,3 g /82 %/ krystalického hydrogenmaleinátu
tajícího při 179 až 181 °C /ethanol/.

P ř í k l a d 3

1-methyl-4-/2-/4-methylfenylthio/benzoyl/piperazin

Podobnou reakcí jako v předchozích případech se připraví z 2,24 g 4-methylthiofenolu a
4,95 g 4-methylpiperazidu kyseliny 2-jodbenzoové za přítomnosti 5 ml dimethylformamidu, 3,2 g
uhličitanu draselného, 0,1 g mědi a 0,1 g jodidu mědného 4,8 g surové olejovité báze, která
se neutralizuje pomocí 1,75 g kyseliny maleinové v 35 ml ethanolu. Stáním vykřystaluje 5,3 g
/80 %/ hydrogenmaleinátu, který taje při 146 až 149 °C /ethanol-ether/. Rozkladem čistého
maleinátu 10% roztokem hydroxidu sodného a extrakcí směsí etheru a benzenem se získá čistá
báze, která krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru a taje při 87 až 89 °C.

P ř í k l a d 4

1-/2-/4-chlorfenylthio/benzoyl/-4-methylpiperazin

Podobnou reakcí 2,6 g 4-chlorthiofenolu se 4,95 g 4-methylpiperazidu kyseliny 2-jodbenzoové za přítomnosti 6 ml dimethylformamidu, 3,2 g uhličitanu draselného, 0,1 g mědi a 0,1 g jodidu měďného při 140 až 150 °C se získá 5,2 g surové olejovité báze, která se přečistí přes krystalický maleinát podobně jako v předešlém případě. Potom se získá krystalická báze, tající při 87 až 89 °C /hexan/. Hydrogenmaleinát krystaluje z ethanolu a taje při 145 až 149 °C.

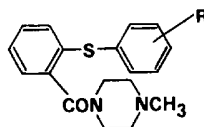
P ř í k l a d 5

1-/2-/2-hydroxymethylfenylthio/benzoyl/-4-methylpiperazin

Směs 11,2 g 2-hydroxymethylthiofenolu /Grice R., Owen L.N., J. Chem. Soc. 1963, 1947; Pelz K. et al., Collect., Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1895, 1968/, 19,8 g 4-methylpiperazidu kyseliny 2-jodbenzoové, 12 ml dimethylformamidu, 12,8 g uhličitanu draselného, 0,1 g mědi a 0,1 g jodidu měďného se míchá a vaří 8 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs zředí 200 ml benzenem, pevná látka se odstraní filtrací, filtrát se promyje vodou, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 20,5 g surové olejovité báze, která se neutralizuje pomocí 6,8 g kyseliny maleinové ve 400 ml vroucího ethanolu. Ochlazením roztoku a přidávkou etheru se vyloučí krystalický hydrogenmaleinát, který se odsaje, promyje etherem a vysuší. Získá se ve výtěžku 23,3 g /85 %/ a v čistém stavu taje při 147 až 150 °C /ethanol-ether/.

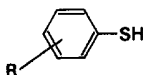
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy 4-methylpiperazidů 2-arylthiobenzoových kyselin obecného vzorce I,



/I/

ve kterém R značí atom vodíku, methyl, atom chloru nebo hydroxymethyl v o- nebo p-poloze jádra, a jejich maleinátů, vyznačující se tím, že se 4-methylpiperazid kyseliny 2-jodbenzoové podrobí reakci s thiofenoly obecného vzorce II,



/II/

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, za přítomnosti dimethylformamidu, uhličitanu draselného a malých množství mědi a jodidu měďného jako katalyzátoru při 150 až 160 °C a získané báze vzorce I se převedou neutralizací kyselinou maleinovou na maleináty.