



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 793397

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 21.12.78 (21) 2558955/
2699397/23-04

(23) Приоритет 27.12.77 (32) 31.12.76

(31) 54398

(33) Великобритания

(51) М. Кл.³

C 07 D 403/04

C 07 D 413/04

C 07 D 417/04 //

A 61 K 31/495

Опубликовано 30.12.80 Бюллетень № 48

(53) УДК 547.861.3.
.07(088.8)

Дата опубликования описания 30.12.80

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Жильбер Ренье, Роже Канвари, Мишель Лоби и Жан-Клод Пуанян
(Франция)

(71) Заявители

Иностранные фирмы
"Сьянс Юньон э КО" и "Сосьете Франсэз де Решерш Медикаль"
(Франция)

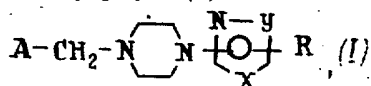
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРАЗИНА
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу получения новых производных пиперазина, которые могут найти применение в медицине.

Известна реакция алкилирования пиперазина алкил- и арилгалогенидами [1].

Цель настоящего изобретения — способ получения новых производных пиперазина, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается основанным на известной реакции способом получения производных пиперазина общей формулы (I)

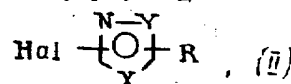


где А — нафтил, бензо [b] фуранил, бензо [b] тиенил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензодиоксациклопентанил, кумаранил, хроманил, Δ³-хроменил, тioxроманил или Δ³-тиохроменил, Х является азотом, когда Y — кислород или сера, или Х — сера или имино-, метилиминогруппа, когда Y — азот;

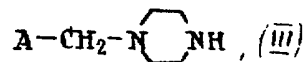
R — водород, алкил с 1-5 атомами углерода, фенил, замещенный галогенами или алкилом или алкоксилем с

1-5 атомами углерода, или их солей.

Способ заключается в том, что соединение общей формулы (II)



где X, Y и R имеют вышеуказанные значения, а NaI — хлор или бром, подвергают взаимодействию с пиперазином общей формулы (III)



где А имеет вышеуказанные значения, с последующим выделением целевого продукта в виде основания или соли.

Конденсацию выгодно осуществлять в полярном растворителе, например, в высококипящем спирте, таком как бутанол или пентанол, или в алифатическом амиде, например, в диметилформамиде. Процесс обычно проводят при температуре 110-140°C в присутствии акцептора галогеноводорода, образующегося во время реакции. В качестве акцептора можно использовать щелочные или щелочноземельные соли угольной кислоты, такие как, например, бикарбонаты или карбонаты натрия и калия,

карбонат кальция, и органические основания, такие как диметиламин и триэтиламин.

По желанию можно заменить эти соли или основания избытком однозамещенного пиперазина, имеющего формулу (III).

Производные общей формулы (I) являются слабыми основаниями, которые могут быть переведены с помощью кислот в соответствующие соли. В качестве кислот, которые могут быть использованы для образования таких солей, можно отметить, например ряд неорганических кислот - соляную, бромистоводородную, серную и фосфорную и ряд органических кислот - уксусную, пропионовую, малеиновую, фумаровую, винную, лимонную, оксалиновую, бензойную, метансульфокислоту и изэтионовую кислоту.

Производные общей формулы (I) могут быть очищены различными физическими методами, такими как дистилляция, кристаллизация или хроматография, или обычными химическими методами, например, образованием солей, кристаллизацией их и разложением щелочными агентами.

Производные общей формулы (I) и их соли обладают интересными фармацевтическими и терапевтическими свойствами, в частности, антигипертоническими, свойством расширять периферические кровеносные сосуды, угнетать болезнь Паркинсона и могут быть использованы как медикаменты, в частности, для борьбы с гипертонией, с периферическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнью Паркинсона.

Их токсичность невелика и их показатель LD₅₀ у мышей при внутрибрюшном введении больше 200 мг/кг. Неврологические свойства установлены по изменениям у крыс и мышей стереотипа двигательной функции и возбудимости.

У мышей при внутрибрюшном введении средняя эффективная доза составляет ~50 мг/кг. При этой дозе наблюдается уменьшение двигательной функции и тонуса.

Определение степени возбудимости или стереотипа осуществляют известным методом.

С другой стороны, наблюдают длительное увеличение бедренного расхода, достигающего до 40%, когда вещества, предлагаемые в данном изобретении, вводятся внутривенно собаке дозами от 0,5 до 2 мг/кг.

Пример 1. 1-Пиперонил-(1,3,4-тиадиазолил-2)-4-пиперазин.

В течение 8 ч при 110°C нагревают раствор 11,2 г (0,0678 моль) 2-бром-1,3,4-тиадиазола и 29,8 г (0,136 моль) 1-пиперонилпиперазина в 400 мл безводного диметилформамида. Затем растворитель упаривают в вакууме и маслянистый остаток помещают в 200 мл бензола и 400 мл воды. После отделен

ия органического слоя его концентрируют в вакууме. Получают кристаллический остаток, который кристаллизуют из 60 мл этилового спирта, получают 9,9 г кристаллического 1-пиперонил-

5 -4-(1,3,4-тиадиазолил-2)-пиперазина; т.пл. 112-114°C.

Примеры 2-19. Аналогично получают следующие соединения:

10 1-(2-метилнафтил)-4-(1,3,4-тиадиазолил-2)-пиперазин; 110-112°C (этиловый спирт), исходя из 1-(2-метилнафтил)-пиперазина и 2-бром-1,3,4-тиадиазола;

15 1-(3,4-этилендиоксибензил)-4-(1,3,4-тиадиазолил-2)-пиперазин; т.пл. 116-117°C (этиловый спирт), исходя из 1-(3,4-этилендиоксибензил)-пиперазина и 2-бром-1,3,4-тиадиазола;

20 1-(5-метилкумаранил)-4-(1,3,4-тиадиазолил-2)-пиперазин; т.пл. 103-104°C (этиловый спирт), исходя из 1-(5-метилкумаранил)-пиперазина и 2-бром-1,3,4-тиадиазола;

25 1-(5-метилкумаранил)-4-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил-2)-пиперазин; т.пл. 116-118°C (этиловый спирт), исходя из 1-(5-метилкумаранил)-пиперазина и 5-метил-2-бром-1,3,4-тиадиазола;

30 1-(5-метилбензо[*b*]тиенил)-4-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил-2)-пиперазин; т.пл. 134-136°C (этиловый спирт), исходя из 1-(5-метилбензо[*b*]тиенил)-пиперазина и 5-метил-2-бром-1,3,4-тиадиазола;

35 1-пиперонил-4-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил-2)-пиперазин; т.пл. 88-90°C (очищен методом жидкостной хроматографии), исходя из 1-пиперонилпиперазина и 5-метил-2-бром-1,3,4-тиадиазола;

40 1-(3,4-этилендиоксибензил)-4-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил-2)-пиперазин; т.пл. 110-111°C (очищен методом жидкостной хроматографии), исходя из 1-(3,4-этилендиоксибензил)-пиперазина и 5-метил-2-бром-1,3,4-тиадиазола;

45 1-(3,4-триметилендиоксибензил)-4-(1,3,4-тиадиазолил-2)-пиперазин; т.пл. 104-107°C (ацетонитрил-петролейный эфир), исходя из 1-(3,4-триметилендиоксибензил)-4-пиперазина и 2-бром-1,3,4-тиадиазола;

50 1-(5-метилбензо[*d*]фуранил)-4-(1,3,4-тиадиазолил-2)-пиперазин; т.пл. 98-99°C (очищен методом жидкостной хроматографии), исходя из 1-(5-метилбензо[*d*]фуранил)-пиперазина и 2-бром-1,3,4-тиадиазола;

55 1-пиперонил-4-(1,2,4-триазолил-3)-пиперазин, исходя из 1-пиперонилпиперазина и 3-бром-1,2,4-триазола;

60 1-(3,4-этилендиоксибензил)-4-(1,2,4-триазолил-3)-пиперазин, исходя из 1-(3,4-этилендиоксибензил)-пиперазина и 3-бром-1,2,4-триазола;

65

1-пиперонил-4-(3-метил-1,2,4-оксадиазолил-5)-пиперазин; т.пл. 225-227°С (метанол), исходя из 1-пиперонилпиперазина и 3-метил-5-хлор-1,2,4-оксадиазола;

1-(3,4-этилендиоксибензил)-4-(3-метил-1,2,4-оксадиазолил-5)-пиперазин; т.пл. 101-102°С, исходя из 1-(3,4-этилендиоксибензил)-4-пиперазина и 3-метил-5-хлор-1,2,4-оксадиазола;

1-пиперонил-4-(1,2,4-тиадиазолил-5)-пиперазин; т.пл. 74°С (этанол), исходя из 1-пиперонилпиперазина и 5-бром-1,2,4-тиадиазола;

1-пиперонил-4-(3-метил-1,2,4-тиадиазолил-5)-пиперазин; т.пл. 110-111°С (ацетонитрил), исходя из 1-пиперонилпиперазина и 5-хлор-3-метил-1,2,4-тиадиазола;

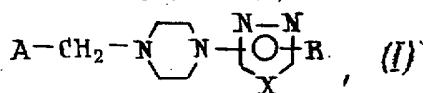
1-(3,4-этилендиоксибензил)-4-(3-метил-1,2,4-тиадиазолил-5)-пиперазин; т.пл. 75-76°С (ацетонитрил), исходя из 1-(3,4-этилендиоксибензил)-пиперазина и 5-хлор-3-метил-1,2,4-тиадиазола;

1-(3,4-этилендиоксибензил)-4-(1,2,4-тиадиазолил-5)-пиперазин; т.пл. 146-148°С (этанол), исходя из 1-(3,4-этилендиоксибензил)-пиперазина и 5-бром-1,2,4-тиадиазола;

1-пиперонил-4-(4-метил-1,2,4-триазолил-3)-пиперазин; т.пл. 146-148°С (ацетонитрил), исходя из 1-пиперонилпиперазина и 4-метил-3-бром-1,2,4-триазола.

Формула изобретения

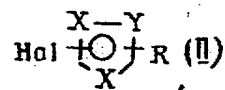
Способ получения производных пиперазина общей формулы (I)



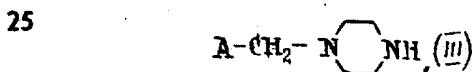
где А - нафтил, бензо[*b*]фуранил, бензо[*b*]тиенил, бензодиоксилил, бензодиоксанил, бензодиоксациклогептанил, кумаранил, хроманил, Δ³-хроменил, тиохроманил или Δ³-тиохроменил,

Х является азотом, когда Y - кислород или сера, или Х - сера, или имино-, метилиминогруппа, когда Y - азот,

Y - водород, алкил с 1-5 атомами углерода, фенил, замещенный галогенами или алкилом или алкоксилем с 1-5 атомами углерода, или их солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы (II)



где X, Y и R имеют вышеуказанные значения, а NaI - хлор или бром, подвергают взаимодействию с пиперазином общей формулы (III)



где А имеет вышеуказанные значения, с последующим выделением целевого продукта в виде основания или соли.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Гетероциклические соединения. Под ред. Р. Ельдерфильда. М., "Иностранная литература", 1960, т. 6, стр. 347.

Составитель А. Орлов

Редактор Л. Герасимова Техред Л. Сердюкова Корректор Г. Решетник

Заказ 9636/69

Тираж 495

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4