

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64514

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 6

Zgłoszono: 07.III.1967 (P 119 361)

Pierwszeństwo: 12.III.1966 Holandia

MKP C 07 d, 51/70

Opublikowano: 15.I.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: W.J.w.d. Burg, J. Delobelle

Właściciel patentu: N.V. Organon, OSS (Holandia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny. Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują działanie przeciwzapalne, antyserotoninowe i antyhistaminowe, wykorzystuje się je również w leczeniu chorób układu krążenia.

Nowe pochodne piperazyny posiadają ogólny wzór 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, chlorowca, grupę wodorotlenową, niższą grupę acyloksylową, alkilową lub alkoksyloową albo grupę trójfluorometylową, zaś R_3 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową ewentualnie podstawioną pierścieniem heterocyklicznym zawierającym azot, grupę aralkilową, grupę aminoetylową albo aminopropylową, podstawioną przy azocie niższą grupą alkilową a P oznacza pojedyncze wiązanie albo grupę metylenową, etylenową, etylidenową lub winylenową.

Określenia niższa grupa alkilowa oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, zarówno o łańcuchu prostym jak i rozgałęzionym, niższa grupa alkoksyloowa i acyloksylowa oznacza grupę o 1–6 atomach węgla.

Znanych jest kilka biologicznie czynnych pochodnych piperazyny np. opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki Nr 2.794.804 omawia piperazyny podstawione przy obu atomach azotu i w pierścieniu przez niższą grupę alkilową lub hydroksyalkilową. Związki te przy podawaniu doustnym mają działanie rozszerzające naczynia

2

krwionośne i wywierają hamujący wpływ na efekty adrenorginowe, natomiast opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki Nr 3.037.983 omawia pochodne, w których podstawione są dwa atomy azotu i w których w pierścieniu, w pozycji alfa w stosunku do atomów azotu, znajduje się grupa metylowa. Stwierdzono, że wyżej wymienione związki mają zastosowanie w leczeniu astmy z powodu swego opóźnionego działania na oskrzela.

Sposób według wynalazku polega na redukcji grupy ketonowej lub grup ketonowych w związku o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 mają wyżej podane znaczenie a X_1 , X_2 , X_3 oznaczają dwa atomy wodoru lub grupę ketonową, przy czym co najmniej jeden z podstawników X_1 , X_2 lub X_3 oznacza grupę ketonową.

Korzystne jest prowadzenie redukcji ketopiperazyn glinowodorkiem alkalicznego metalu, na przykład $LiAlH_4$ lub boroetanem lub mieszaniną tych związków albo glinowodorkiem dwuizobutyli. Można również stosować uwodornienia katalityczne, niklem Raneya lub platynowym katalizatorem Adamsa.

Grupę R_2 do związku o wzorze ogólnym 1 wprowadza się w czasie syntezy lub po syntezie, przez podstawienie wodoru przy atomie azotu w pozycji 3 pierścienia piperazynowego. Grupa alkilowa występująca jako podstawnik R_2 może być ewentualnie podstawiona pierścieniem heterocyklicznym zawierającym azot takim jak na przykład pier-

ścień pirydynowy, imidazolowy, pirazydynowy, pirazynowy, morfinowy, pirolowy lub pirolidynowy.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się następujące związki: 2,3,4,4a-czterowodoro-1H-pirazy-no-(1,2-f)-fenantrydynę zgodnie z numeracją po-daną we wzorze 7, w której dwa aromatyczne sześciocłonowe pierścienie są bezpośrednio ze sobą połączone (P oznacza wiązanie pojedyncze). Jeżeli P oznacza grupę CH_2 wówczas otrzymuje się: 2,3,4,4a-czterowodoro-1H-pirazy-no-(1-2-f)-morfantry-dynę, zgodnie z numeracją wzoru 8. Jeżeli P ozna-cza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$, otrzymuje się 2,3,4,4a-czte-rowodoro-1H-dwubenzo-(c,g)-pirazy-no (1,2a)-azocynę jak oznaczono we wzorze 9.

Użyta tu nomenklatura wywodzi się z publikacji „The Ring Index” wydanej przez „The American Chemical Society”. Substancje wyjściowe otrzymu-je się metodami znanymi dla analogicznych związ-ków.

2-keto oraz 1,2-dwuketo-piperazynę otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze 3 w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie ze zwią-zkiem o wzorze 4, w którym X oznacza atom chlo-rowca lub niższą grupę alkoksylową a Z oznacza atom wodoru lub tlenu.

4-keto-piperazyny otrzymuje się również przez reakcję związku o wzorze 5, w którym R_1 , R_2 i P mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza niższą grupę alkilową ze związkiem halCH_2-CN , w którym hal oznacza atom chlorowca, a następ-nie przez katalityczne uwodornienie otrzymanego nitrylu, i cyklizację otrzymanej aminy drogą ami-nolizy międzycząsteczkowej.

Wychodząc ze związku o wzorze 3 otrzymuje się w prosty sposób 1-ketopiperazyny budując pier-ścień piperazynowy przy atomie azotu w pierście-niu, przy równoczesnym blokowaniu grupy amino-wej bocznego łańcucha. W tym celu na związek o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 oraz P mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza atom wodoru, działa się na przykład estrem benzyłowym kwasu chloromrówkowego w środowisku organicznej za-sady, następnie otrzymany produkt sprzęga się z chlorowcowym halogenkiem kwasu octowego, po czym benzyloksykarbonylową rozszczepia się na drodze katalitycznej redukcji, a pierścień piper-azynowy w otrzymanym produkcie zamyka się pod wpływem zasady, lub na innej drodze.

Korzystna metoda wytwarzania 1,4-dwuketopi-perazyn albo 1,2,4-trzyketopiperazyn polega na konwersji związku o wzorze 5, w którym wszyst-kie symbole mają wyżej podane znaczenie ze związkiem $\text{hal}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{hal}$ albo $\text{hal}-\text{CO}-\text{CO}-\text{hal}$, w którym hal oznacza atom chlorowca, a następnie na reakcji otrzymanego produktu kon-densacji z aminą R_2NH_2 .

Możliwa jest także reakcja związku o wzorze 5 ze związkiem $\text{hal}-\text{CH}_2-\text{COOR}$ i konwersja otrzy-manego dwuestru z aminą R_2NH_2 , otrzymując 2,4-dwuketo-piperazynę.

1-keto-piperazynę można na przykład otrzymać przez konwersję związku o wzorze 6, w którym X oznacza atom chlorowca, ze związkiem $\text{hal}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{hal}$, w zasadowym środowisku, a na-

stępnie przez kondensację otrzymanego dwuhalo-genku z aminą R_2NH_2 .

Związki te otrzymuje się również przez reakcję związku o wzorze 6, w którym X oznacza atom chlorowca a R_1 , R_2 oraz P mają wyżej podane znaczenia, ze związkiem $\text{hal}-\text{COCH}_3$ hal w którym hal oznacza atom chlorowca. Otrzymaną po-chodną chlorowcoacetylową na drodze reakcji z aminą RNH_2 przeprowadza się następnie w po-chodną 1-keto-piperazyny.

Związki otrzymane sposobem według wyna-lazku posiadają właściwości farmakologiczne i mo-gą być mieszane z jednym lub wieloma nośnikami farmaceutycznymi, odpowiednimi do podawania doustnego albo z płynnymi lub stałymi środkami pomocniczymi, takimi jak woda, alkohol benzylo-owy, glikol propylenowy, glikole polialkilenowe, oleje roślinne, żelatyna, skrobia, laktoza czy stea-rynian magnezu. Preparaty te mogą być formowa-ne w tabletki, tabletki w polewie, granulki, pi-gułki lub kapsułki, lub stosowane w formie płyn-nej takiej jak roztwory, emulsje lub zawiesiny. Ponadto mogą one być używane w postaci czop-ków. Mogą one również zawierać pożądane skład-niki pomocnicze, jak środki wypełniające, ułatwia-jące poślizg, konserwujące oraz emulgujące. Przy-gotowuje się je znanymi sposobami. Dawka jed-nostkowa może zawierać np. 2—200 mg czynnej substancji, zależnie od sposobu, w jaki leki te mo-gą być ordynowane, jak również od rodzaju i stop-nia ich biologicznej aktywności. I tak, np. dzienna dawka może wahać się w granicach 4—800 mg.

Związki te mogą być również stosowane ze-wnątrznie przez wprowadzenie ich do strumienia rozpylonej cieczy za pomocą odpowiedniego ma-teriału rozpraszającego i jeżeli jest to konieczne, rozpuszczalnika, następnie jako bardzo mialki pu-der wraz z dogodnym wypełniaczem oraz jako krem w połączeniu ze znanymi środkami pomoc-nicznymi.

Związki wytwarzane sposobem według wyna-lazku mogą być odizolowane i stosowane w postaci addycyjnych soli z kwasami fizjologicznie dopusz-czalnymi, takimi jak kwasy nieorganiczne na przy-kład: solny, siarkowy, bromowodorowy i fosforo-owy oraz kwasy organiczne na przykład: octowy, propionowy i ich podstawione pochodne, jak kwas cykloheksylopropionowy i fenylopropionowy, kwas winowy, jabłkowy, cytrynowy, askorbinowy, gliko-nowy, migdałowy, mlekowy, benzoesowy, fumaro-owy, maleinowy, metanosulfonowy, bursztynowy, asparaginowy, glutaminowy i kwas sulfaminowy.

Szczególną aktywność wykazują następujące substancje: 3/N/-metylo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1 H-pirazy-no-/1, 2-f/fenantrydyna oraz 3/N/-mety-lo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1 H-pirazy-no-/1, 2-f/-morfantrydyna, 6-aminometylo-5, 6-dwuowodoro-dwubenzo-/b, f/-azocyna i ich sole addycyjne z kwasami oraz 3-metylo-10-chloropiperazyno-fenan-trydyna i jej sól addycyjna z kwasem, piperazy-no-/1, 2-f/fenantrydyna, 2, 3, 4, 4a-1 H-/1, 2-f/-pi-razynofenantrydyna i jej sól addycyjna z kwasem.

Przykład I. Zawiesinę 120 g metyloamino-metylofenantrydyny o temperaturze topnienia 130—134°C, w 1700 ml 12% roztworu metyloaminy w

benzenie pozostawia się w lodówce przez 18 godzin. Roztwór ten okresowo miesza się, a następnie roztwór benzenowy dwukrotnie przemycia 100 ml wody, suszy, oddziela od rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 107 g homogenicznego według chromatogramu warstwowego oleju. 107 g tego oleju rozpuszcza się w 750 mg bezwodnego eteru i dodaje stale mieszając, do pasty 50 g LiAlH_4 w 250 ml bezwodnego eteru, w atmosferze azotu. Po zakończeniu tej czynności mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez półtorej godziny, a następnie schładza lodem i hydrolizuje 200 ml wody. Następnie eterowy roztwór filtruje się przez siarczan sodowy i uwalnia od eteru przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Tworzy się lekki osad, który odfiltrowuje się. Po oddestylowaniu eteru otrzymuje się 90 g oleju bezpośrednio użytego następnie do konwersji.

55 g tego oleju i 50 ml szczawianu etylu ogrzewa się w ciągu pół godziny w temperaturze 100–160°C, a potem, w ciągu następnej pół godziny w temperaturze 160–180°C. W czasie tego procesu uzyskuje się 25 ml etanolu. Po schłodzeniu otrzymuje się masę o konsystencji gumy, która krystalizuje po roztarciu jej na proszek z 100 ml benzenu, tworząc 33,1 g związku dwuketonowego o temperaturze topnienia 220–225°C. Po powtór-nym przekrystalizowaniu z dwumetyloformamido-toluenu temperatura topnienia wynosi 227–229°C.

Zawiesinę 20,8 g tego związku w bezwodnym czterowodorofuranie miesza się energicznie, a następnie przez mieszaninę przepuszcza się suchy strumień azotu z boretanem. Temperatura mieszaniny lekko podnosi się a równocześnie znika produkt wyjściowy i wytwarza się lekki osad. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie do schłodzonego roztworu dodaje się alkohol do rozpuszczenia osadu i zaniku wydzielania się gazu. Rozpuszczalniki usuwa się przez odparowanie, a pozostałość traktuje 6N roztworem kwasu solnego jednocześnie lekko podgrzewając. Po odfiltrowaniu roztwór schładza się i alkalizuje 6N roztworem sodu. Powstający olej ekstrahuje się eterem, warstwę organiczną przemycia nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, suszy i uwalnia od eteru. Produkt końcowy 3-metylo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1H-pirazyno-/1, 2-f/-fenantrydynę przeprowadza się w jednochlorowodorek, który po wykryształizowaniu z eteru metylowego, topnieje w temperaturze 235–240°C z rozkładem, wydajność 16,6 g.

W analogiczny sposób wychodząc z 2-metoksy-6-metyloaminometylofenantrydyny otrzymuje się 3-metylo-10-metoksy-piperazyno-fenantrydynę, której maleinian topnieje z rozkładem w temperaturze 165–170°C.

Przykład II. W sposób analogiczny jak w przykładzie I redukuje się podwójne wiązanie w pozycji 5–6, 2-bromometyloaminometylofenantrydyny, po czym przez podgrzewanie ze szczawianem etylu wytwarza się 1, 2-dwuketo-3-metylo-10-bromo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1 H-pirazyno-/1, 2-f/-fenantrydynę, o temperaturze topnienia 251–253°C, która po redukcji za pomocą NaBH_4 daje

odpowiedni chlorowodorek 3-metylo-10-bromo-piperazyno-fenantrydyny o temperaturze topnienia 244–245°C z rozkładem. Maleinian tego związku topnieje w temperaturze 195–196°C.

W analogiczny sposób wychodząc z 2-chloro-6-metyloaminometylofenantrydyny otrzymuje się jednochlorowodorek 3-metylo-10-chloropiperazyno-fenantrydyny o temperaturze topnienia 210°C z rozkładem.

Przykład III. W sposób analogiczny jak w przykładzie I, otrzymuje się 1,2-dwuketo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1H-pirazyno-/1, 2-f/-fenantrydynę o temperaturze topnienia 265–270°C. Produkt ten przeprowadza się w piperazyno-/1, 2-f/-fenantrydynę przez redukcję za pomocą LiAlH_4 .

Przykład IV. 10 g 6-aminometylo-5, 6-dwuwodorofenantrydyny rozpuszcza się w absolutnym benzenie, do którego dodaje się 4,2 ml absolutnej pirydyny, po czym mieszaninę schładza się do temperatury 5–10°C. Następnie w ciągu 20 minut dodaje się kroplami 8,3 ml roztworu estru benzylo-wego kwasu chloromrówkowego w 10 ml benzenu. Mieszaninę tę miesza się przez 15 minut w temperaturze 10°C, a następnie przez 45 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 200 ml wody i 100 ml benzenu i energicznie wstrząsa. Mieszanina rozdziela się na 2 warstwy. Warstwę wodną usuwa się. Warstwę benzenową przemycia 1N roztworem kwasu solnego, a następnie wodą, aż do obojętnej reakcji popłuczyn. Następnie roztwór benzenowy suszy się i odparowuje. Otrzymuje się 14,5 g 6-/N-benzyloksykarbonylo/-amino-metylo-5, 6-dwuchlorofenantrydyny.

Do roztworu 14,5 g 6-/N-benzyloksykarbonylo/-aminometylo-5, 6-dwuchlorofenantrydyny w 100 ml benzenu dodaje się równomolową ilość pirydyny, a następnie stale mieszając i utrzymując temperaturę w granicach 10–15°C dodaje się kroplami chlorek chloroacetyl-u z 25% nadmiarem. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej przez pół godziny, a przez następne pół godziny w temperaturze 50°C. Następnie dodaje się wody, wstrząsa mieszaninę, a oddzieloną warstwę benzenową przemycia wodą. Po wysuszeniu i odparowaniu produkt końcowy krystalizuje się z metanolu. Wydajność 85%.

Tak otrzymaną 5-chloroacetylo-6-/N-benzyloksykarbonylo/-aminometylo-5, 6-dwuwodorofenantrydynę rozpuszcza się w etanolu i dodaje pallad osadzony na węglu przeprowadzając przez mieszaninę wódór, w ciągu 1 godziny. Po odfiltrowaniu i odparowaniu, produkt z wolną grupą NH_2 poddaje się konwersji po uprzednim dodaniu pirydyny w temperaturze 40–60°C bezpośrednio do odpowiedniej 6-ketopiperazyny, którą redukuje się znanym sposobem do 2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1H-/1, 2-f/-piperazynofenantrydyny. Jej maleinian topnieje w temperaturze 185–190°C.

Przykład V. 25 g 2-benzyloaminy rozpuszczonej w 150 ml benzenu chłodzi się w lodzie do temperatury 8°C. Do roztworu dodaje się 15 ml pirydyny, a następnie 15 ml chlorku chloroacetyl-u w 25 ml benzenu, utrzymując temperaturę reakcji w granicach 10–15°C. Po mieszananiu przez godzinę w pokojowej temperaturze dodaje się 25 ml wody i wstrząsa przez 30 minut. Następnie mie-

szaninę tę filtruje się i oddziela warstwę benzenową, którą przemywa się kolejno 2N HCL, roztworem węglańu sodu i wodą. Wyciąg suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje, a pozostałość krystalizuje wraz z już otrzymanymi kryształami z benzenu. Wydajność 18 g. Temperatura topnienia 130—133°C.

40 g N-chloroacetylo-2-benzylo-aniliny podgrzewa się przez dwie godziny w temperaturze 120°C z 50 ml tlenochloru fosforu i 320 g kwasu polifosforowego. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód i ekstrahuje benzenem. Ekstrakt przemywa się benzenem i suszy siarczanem sodu, a benzen oddestylowuje: 31 g otrzymanego produktu daje po rekrytalizacji 24 g 6-chlorometylomorfantrydyny o temperaturze topnienia 136—137°C.

10 g otrzymanej 6-chlorometylomorfantrydyny dodaje się do 150 ml 10% roztworu metyloaminy w benzenie, a następnie roztwór ten pozostawia się przez 20 godzin w temperaturze 0—5°C. Wytworzony chlorowodorek metyloaminy filtruje się i filtrat odparowuje do suchości.

11 g surowej 6-metyloaminomorfantrydyny rozpuszcza się w 50 ml absolutnego eteru. Schładzając lodem, dodaje się 2,7 g glinowodoru litu rozpuszczonego w 100 ml absolutnego eteru. Po godzinnym gotowaniu kolbę chłodzi się lodem i dodaje kroplami 11 ml wody, stale mieszając. Po mieszanii przez następne 30 minut w temperaturze pokojowej mieszaninę filtruje się i filtrat odparowuje. Otrzymuje się 11 g surowej 5,6-dwu-wodoro-6-metyloaminometylomorfantrydyny w postaci jasnożółtego oleju.

10 g 5, 6-dwu-wodoro-6-metyloaminometylomorfantrydyny podgrzewa się powoli, w ciągu pół godziny, do temperatury 100—160°C z 7 g szczawianu dwuetylowego, a w ciągu dalszych 45 minut — w temperaturze 160—180°C. Po schłodzeniu mieszaninę reagującą miesza się z benzenem. Kryształy odfiltrowuje się i otrzymuje po wykrytalizowaniu z dwumetyloformamidu 9 g 1, 2-dwuketo-3/N/-metylo-3, 2, 4, 4a-czterowodoro-1H-pirazy-no-1, 2-f/-morfantrydyny o temperaturze topnienia 245—247°C.

2 g wyżej otrzymanego związku dwuketopirazy-nomorfantrydynowego redukuje się boroetanem, sposobem jak w przykładzie I, otrzymując gęsty, oleisty związek, który z kwasem solnym daje jednochlorowodorek o temperaturze topnienia 256—266°C z rozkładem. Maleinian topnieje w temperaturze 192—195°C.

Przez konwersję 6-chlorometylomorfantrydyny z np. propyloaminą, a następnie przez redukcję podwójnego wiązania między 5 a 6 atomem węgla i przez konwersję otrzymanego produktu szczawianem dwuetylowym, powstaje 1, 2-dwuketo-3/N/-propylo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1H-pirazy-no-1, 2-f/-morfantrydyna o temperaturze topnienia 195—199°C. Przez redukcję tego produktu boroetanem otrzymuje się oleisty produkt, którego jednochlorowodorek ma temperaturę topnienia 250—252°C.

Przykład VI. 10 g 5H-dwubenz-o/a, d/-cyklo-h-p-tononoksymu-5/ F. Sowiński i H. L. Yalo, Arzneimittel-Forschung 14, 117, (1964) wprowadza się do 30 ml benzenu wraz z 5 ml chlorku tio-

nylu. Mieszaninę ogrzewa się przez 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany przejrzysty płyn odparowuje się w próżni do sucha. Łączy z suchym benzenem i ponownie odparowuje do sucha. Proces powtarza się aż do zaniku chlorku tionylu i kwasu solnego. Otrzymuje się 10,5 g 6-chlorodwubenz-o/b, f/-azocyny. Produkt ten bez dalszego oczyszczania przetwarza się w nitryl.

10 g 6-chloro-dwubenz-o/b-f/-azocyny rozpuszcza się w 100 ml suchego dwumetyloformamidu, po czym dodaje 5 g cyjanku sodowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut. Po schłodzeniu wylewa na lód, a surowy nitryl odfiltrowuje. Po przekrytalizowaniu z metanolu otrzymuje się 6,2 g 6-cyjanodwubenz-o/b-f/-azocyny o temperaturze topnienia 135—136°C.

8 g 6-cyjanodwubenz-o/b-f/-azocyny rozpuszcza się w 80 ml suchego czterowodorofuranu, a następnie mieszając dodaje się ten roztwór kroplami do zawiesiny 12 g glinowodoru litu w 300 ml suchego czterowodorofuranu, w atmosferze azotu. Następnie mieszaninę ogrzewa się przez 16 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym, po schłodzeniu lodem, dodaje kroplami, stale mieszając 50 ml wody. Po godzinnym mieszanii w temperaturze pokojowej mieszaninę filtruje się, a filtrat odparowuje pod próżnią do sucha. Wydajność 6-aminometylo-5, 6-dwu-wodorodwubenz-o/b, f/-azocyny w postaci gęstego żółtego oleju wynosi 6 g.

6 g 6-aminometylo-5, 6-dwu-wodorodwubenz-o/b-f/-azocyny gotuje się przez dwie godziny w 50 ml suchego estru etylowego kwasu mrówkowego, wolnego od kwasu mrówkowego. Ester oddestylowuje się i otrzymuje 6, 3 g 6-formyloaminometylo-5, 6-dwu-wodorodwubenz-o/b-f/-azocyny.

5 g otrzymanej 6-formyloaminometylo-5, 6-dwu-wodorodwubenz-o/b-f/-azocyny redukuje się glinowodorkiem litu w czterowodorofuranie, jak w przykładzie IV do 4,8 g 6-metylo-aminometylo-5, 6-dwu-wodorodwubenz-oazocyny o temperaturze topnienia 122—123°C. Otrzymany produkt ogrzewa się z 3,6 ml szczawianu dwuetylowego w ciągu 1 godziny w temperaturze 100—160°C i w ciągu 30 minut w temperaturze 160—180°C. Po schłodzeniu zostaje brązowa twarda masa, którą przekrytalizowuje się po dodaniu benzenu.

Po odfiltrowaniu, przemyciu benzenem i wysuszeniu, otrzymuje się 2,9 g 1, 2-dwuketo-3/N/-metylo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1H-dwubenz-o/e, g/-pirazy-no-1, 2-a/-azocyny o temperaturze topnienia 200—201°C.

10 g 1, 2-dwuketo-3/N/-metylo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1H-dwubenz-o/c, g/-pirazy-no-1, 2-a/-azocyny gotuje się przez 15 godzin w wodnej kąpieli, razem z 10 g LiAlH₄ w 1000 ml eteru. Po schłodzeniu mieszaniny lodem, dodaje się kroplami stale mieszając 40 ml wody. Miesza się dodatkowo przez 20 minut w temperaturze pokojowej, odfiltrowuje i przesącz odparowuje.

Następnie w kolumnie z SiO₂ przeprowadza się chromatografię 10 g otrzymanego oleju i wymywa pożądaną azocynę mieszaniną metanolu i eteru (1:1). Po potraktowaniu azocyny kwasem maleinowym w etanolu, odfiltrowaniu i wysuszeniu otrzymanego produktu, uzyskuje się 6,6 g jedno-

maleinianu-3/N/-metylo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1H-dwubenzo-/c, g/-pirazyno-/1, 2-a/-azocyny o temperaturze topnienia 164—165°C.

3 g 3/N/-metylo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1H-dwubenzo-/c, g/-pirazyno-/1, 2-a/-azocyny redukuje się boroetanem w czterowodorofuranie i oddziela, jak w przykładzie I. Produkt końcowy -3/N/-metylo-2, 3, 4, 4a-9, 10-sześciowodoro-1H-dwubenzo-/c, g/-pirazyno-/1, 2-a/-azocynę przeprowadza się w jed-
nochlorowoderek, który nie topnieje nawet w temperaturze 270°C.

Przykład VII. W sposób analogiczny jak w przykładzie V. N-chloroacetylo-2-fenolo-4-bromoanilinę o temperaturze topnienia 108—110°C przeprowadza się w 2-bromo-6-chlorometylofenantrydynę o temperaturze topnienia 186—188°C. Otrzymany związek przeprowadza się za pomocą metyloaminy, w sposób analogiczny jak w przykładzie V w oleistą 2-bromo-6-metyloaminometylofenantrydynę.

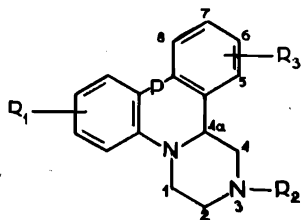
Wyżej otrzymany produkt redukuje się LiAlH_4 , a następnie poddaje działaniu szczawianu dwuetylowego, co powoduje zamknięcie pierścienia dając 1, 2-dwuketo-3-metylo-2, 3, 4, 4a-czterowodoro-1H-pirazyno-/1, 2-f/-10-bromofenantrydynę o temperaturze topnienia 251—253°C. Otrzymany dwuketon redukuje się boroetanem do 3-metylo-2, 3, 4, 4a-

-czterowodoro-1H-pirazyno-/1, 2-f/-10-bromofenantrydyny, oleistej substancji, której chlorowoderek topnieje z rozkładem w temperaturze 240—250°C.

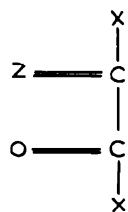
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, chlorowca, grupę wodorotlenową, niższą grupę acyloksylową, grupę alkilową lub alkoksylową albo trójfluorometylową, R_3 oznacza atom tlenu, niższą grupę alkilową, ewentualnie podstawioną pierścieniem heterocyklicznym zawierającym azot lub grupę aralkilową, aminometylową lub aminopropylową, podstawioną przy azocie niższą grupę alkilową, P oznacza pojedyncze wiązanie, grupę metylową, etylenową, etylidenową lub winylenową **znamienny tym**, że w związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R mają wyżej podane znaczenie a X_1 , X_2 i X_3 oznaczają dwa atomy wodoru albo grupę ketonową przy czym przynajmniej jeden z podstawników jest grupą ketonową, grupę ketonową lub grupy ketonowe redukuje się w znany sposób.

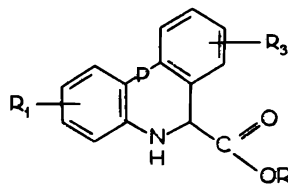
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się glinowodorkiem metalu alkalicznego, boroetanem, albo mieszaniną tych dwóch związków.



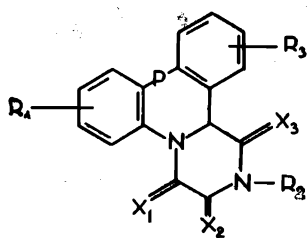
WZÓR 1



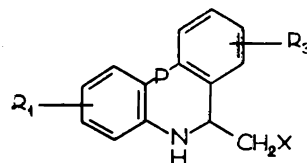
WZÓR 4



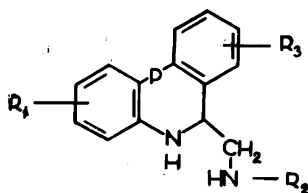
WZÓR 5



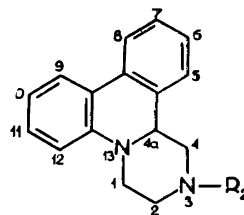
WZÓR 2



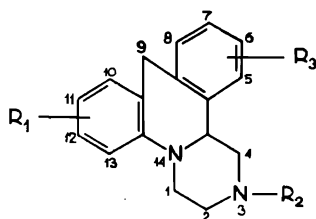
WZÓR 6



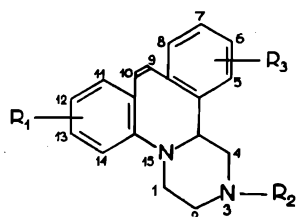
WZÓR 3



WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9