

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58573

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.V.1967 (P 120 812)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5.XI.1969

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d

UKD

51/70

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Janina Piechaczek

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 1,4-dwu-/3-bromopropionylo/-piperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1,4-dwu-(3-bromopropionylo)-piperazyny, leku stosowanego przeciw nowotworowym schorzeniom krwi, a mianowicie przy czerwienicy prawdziwej oraz białaczce granulocytarnej.

Opisane w literaturze sposoby otrzymywania 1,4-dwu-(3-bromopropionylo)-piperazyny polegają na prowadzeniu reakcji między chlorkiem kwasu 3-bromopropionowego i piperazyną w środowisku bezwodnych rozpuszczalników organicznych, np. w eterze dwuetylowym lub w dokładnie osuszonej mieszaninie chloroform — benzen w obecności akceptora chlorowodoru.

Stwierdzono, że chlorek kwasu 3-bromopropionowego znacznie szybciej reaguje z piperazyną niż z wodą i w związku z tym warunek zachowania bezwodnego środowiska reakcji podczas syntezy 1,4-dwu-(3-bromopropionylo)-piperazyny nie musi być przestrzegany. Stwierdzono ponadto, że reakcja między chlorkiem kwasu 3-bromopropionowego i roztworem lub zawiesiną piperazyny w wodzie w obecności akceptorów chlorowodoru przebiega z bardzo wysoką wydajnością, przekraczającą wydajność podaną w literaturze przy prowadzeniu reakcji w środowisku bezwodnym. Poza tym otrzymany w ten sposób surowy produkt odznacza się wysoką czystością, trudną do osiągnięcia w przypadku stosowania rozpuszczalników organicznych.

Sposobem według wynalazku do zawiesiny wod-

2

nej piperazyny i akceptora chlorowodoru, takiego jak kwaśny węglan metalu alkalicznego, wkrapla się mieszając chlorek kwasu 3-bromopropionowego. Po zakończeniu wkraplania do mieszaniny reakcyjnej dodaje się drugą porcję kwaśnego węglanu i miesza około 2 godzin. Następnie dodaje się wody i miesza w celu rozpuszczenia soli nieorganicznych. Wydzielony produkt odsąca się, przemycywa wodą i suszy. Otrzymuje się w ten sposób surową 1,4-dwu-(3-bromopropionylo)-piperazynę o wysokim stopniu czystości z wydajnością nie mniejszą niż 90%. W celu dodatkowego oczyszczania można surową 1,4-dwu-(3-bromopropionylo)-piperazynę przekrystalizować z etanolu.

Przykład. Do zawiesiny 4,7 g wodzianu piperazyny i 7,3 g kwaśnego węglanu sodowego w 25 ml wody wkroplono mieszając przy lekkim chłodzeniu 13,6 g chlorku kwasu 3-bromopropionowego. Po zakończeniu wkraplania dodano jeszcze 4 g kwaśnego węglanu sodowego i ponownie mieszano w ciągu 2 godzin. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 50 ml wody i mieszano dalsze 2 godziny w temperaturze pokojowej w celu rozpuszczenia soli nieorganicznych. Wydzielony produkt reakcji odsączono, przemycyło wodą i wysuszono. Otrzymano 8,2 g surowej 1,4-dwu-(3-bromopropionylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 102—103°, co odpowiada 94% wydajności teoretycznej. Po krystalizacji z etanolu temperatura topnienia wynosiła 103,5—104°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1,4-dwu-(3-bromopropionyl)-piperazyny przez reakcję piperazyny i chloru kwasu 3-bromopropionowego w obecności

akceptora chlorowodoru, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku wodnym w obecności kwaśnego węglanu metalu alkalicznego, po czym produkt reakcji uwalnia się od soli nieorganicznych, wyodrębnia i oczyszcza w znany sposób.