

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

95434

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP Cb 51/70

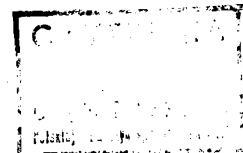
Zgłoszono: 03.02.75 (P. 177800)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.²
C07D 295/16

Zgłoszenie ogłoszono: 11.09.76

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1978



Twórcy wynalazku: Stefan Groszkowski, Lucyna Korzycka

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania nowych niesymetrycznych piperazydów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych niesymetrycznych piperazydów o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik acylowy lub chlorowcoacylowy, R₁ oznacza rodnik chlorowcoacylowy różny od rodnika R. Są to związki nowe nie opisane w literaturze.

Stwierdzono, że związki których sposób otrzymywania jest przedmiotem wynalazku można otrzymać w prosty sposób oraz z dobrą wydajnością na drodze kondensacji chlorowodorków 1-acylopiperazyn lub 1-chlorowcoacylopiperazyn z chlorkami kwasowymi szczególnie z chlorkami chlorowcokwasów alifatycznych.

Według wynalazku kondensację chlorowodorków acylopiperazyn lub chlorowcoacylopiperazyn z chlorkami chlorowcokwasów alifatycznych prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika organicznego korzystnie w środowisku chloroformu w temperaturze od -5 do 0°C przy udziale wodorowęglowodanu sodowego. Po oddzieleniu z mieszaniny reakcyjnej produktów ubocznych, wyodrębnia się z przesączu produkt finalny, który oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny rozpuszczalników organicznych na przykład octanu etylowego i eteru etylowego.

Otrzymane sposobem według wynalazku niesymetryczne piperazydy wykazują działanie farmakologiczne i mogą służyć jako cytostatyczne środki lecznicze oraz jako półprodukty do syntezy zwią-

2

ków o innym działaniu farmakologicznym, na przykład przeciwrakowym.

Poniżej podano przykłady wykonania sposobu według wynalazku.

Przykład I: Do 2,26 części wagowych chlorowodorku 1-benzoilopiperazyny dodaje się powoli 5,6 części objętościowych 15%-wego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego i 40 części objętościowych acetonu, całość miesza się i w temperaturze -5°C wkrapla się 1,13 części wagowe chlorku kwasu chlorooctowego przy czym wartość pH mieszaniny reakcyjnej nie może być niższa od 7, z chwilą obniżenia się wartości pH dodaje się porcjami łącznie 0,84 części wagowe wodorowęglanu sodowego. Mieszanie kontynuuje się przez 1 godzinę, po czym dodaje się bezwodnego siarczanu magnezowego i pozostawia mieszaninę na przeciąg 12 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się uboczne produkty nieorganiczne z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik, a do pozostałości dodaje się 10 części objętościowych eteru etylowego. Wydzielony produkt przekształca się z octanu etylowego, otrzymuje się 1,65 części wagowe 1-benzoilo/-4-/chloroacetylo/-piperazyny o temperaturze topnienia 102—103°C.

Wydajność procesu wynosi 62%.

Przykład II. Do zawiesiny 2,13 części wagowych chlorowodorku 1-3-chloropropionilopiperazyny w 50 częściach objętościowych chloroformu w temperaturze -5°—0°C dodaje się 8,5 części obję-

tościowe 10%-owego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego i mieszając dodaje się 1,27 części wagowe chlorku kwasu 2-chloropropionowego utrzymując środowisko reakcji o wartości pH około 7 dodając porcjami 0,84 części wagowe wodorowęglanu sodowego. Całość miesza się przez 1 godzinę, po czym dodaje bezwodnego siarczanu magnezowego i pozostawia mieszaninę na 12 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się uboczne produkty nieorganiczne, z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostały pro-

Postępując w sposób podobny jak w powyżej podanych przykładach otrzymano szereg nowych, nieopisanych w literaturze niesymetrycznych piperazydów co przedstawia poniżej zamieszczona tabela.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych niesymetrycznych piperazydów o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik acylowy lub chlorowcoacylowy, R₁ oznacza rodnik chlorowco-

Tabela

Produkty kondensacji		Otrzymany produkt o wzorze ogólnym na rysunku		Temperatura topnienia w °C
pochodne piperazyny	chlorek kwasowy	R	R ₁	
1	2	3	4	5
chlorowodorek 1-benzoilopiperazyny	chlorek kwasu 3-chloropropionowego	C ₆ H ₅ CO—	ClCH ₂ CH ₂ CO—	86—87
chlorowodorek 2-chloropropionylopiperazyny	chlorek kwasu 2-bromopropionowego	CH ₃ ClCHCO—	CH ₃ BrCHCO—	164—165
chlorowodorek 2-chloropropionylopiperazyny	chlorek kwasu 3-bromopropionowego	CH ₃ ClCHCO—	BrCH ₂ CH ₂ CO—	63—65
chlorowodorek 3-chloropropionylopiperazyny	chlorek kwasu 2-bromopropionowego	ClCH ₂ CH ₂ CO—	CH ₃ BrCHCO—	95—97
chlorowodorek 3-chloropropionylopiperazyny	chlorek kwasu 3-bromopropionowego	ClCH ₂ CH ₂ CO—	BrCH ₂ CH ₂ CO—	93—94
chlorowodorek 2-bromopropionylopiperazyny	chlorek kwasu 3-bromopropionowego	CH ₃ BrCHCO—	BrCH ₂ CH ₂ CO—	68—69
chlorowodorek chloroacetylopiperazyny	chlorek kwasu 2-bromopropionowego	ClCH ₂ CO—	CH ₃ BrCHCO—	91—93
chlorowodorek chloroacetylopiperazyny	chlorek kwasu 2-chloropropionowego	ClCH ₂ CO—	CH ₃ ClCHCO—	97—99

dukt przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru etylowego z octanem etylowym (2:1).

Otrzymuje się 1,7 części wagowe 1-3-chloropropionylo/-4-/2-chloropropionylo/-piperazyny o temperaturze topnienia 74—76°C. Wydajność procesu wynosi 64%.

acylowy różny od R, **znamienny tym**, że chlorowodorek 1-acylopiperazyn i/lub chlorowcoacylopiperazyn korzystnie 1-benzoilopiperazyny, 1-3-chloropropionylopiperazyny kondensuje się z chlorkami kwasowymi szczególnie z chlorkami chlorowco-kwasów alifatycznych.

