



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.VII.1963 (P 102 148)

Pierwszeństwo: 21.XII.1962 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 25.X.1967

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d

51/70

CZYNNIA
UKD
Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej
Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Manfred Schor, Georg Lämmle, Wilhelm
Hoherst, Helmut Weber, Ernst Jürgens, Heinz
Loewe

Właściciel patentu: Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft vormals Mei-
ster Lucius & Brüning, Frankfurt n/Menem (Nie-
miecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania piperazydów kwasów karboksylowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania piperazydów kwasów karboksylowych.

Znane jest wytwarzanie acylowych pochodnych piperazyn o działaniu spazmolitycznym na drodze reakcji zasad piperazynowych z kwasami karboksylowymi lub ich reaktywnymi pochodnymi. Na przykład w niemieckim opisie patentowym nr 1 102 747 podany jest sposób wytwarzania alkilopiperazydów podstawionych kwasów fenylooctowych przez reakcję alkilopiperazyny z chlorkiem kwasowym i następnie zmydlenie otrzymanego produktu.

Stwierdzono, że piperazydy kwasów karboksylowych oraz ich sole, o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 0 lub 1, R_1 oznacza resztę chlorowcofenylową, albo gdy $n=1$, albo gdy $n=0$, R_2 oznacza resztę benzylową ewentualnie podstawioną w rdzeniu fenylovym atomami chlorowca i (lub) ewentualnie podstawioną w położeniu alfa niskocząsteczkową grupę alkilową, R_1 20 oznacza wówczas wodór; R_2 i R_3 oznaczają niezależnie od siebie resztę fenylovą ewentualnie podstawioną jednym lub kilku atomami chlorowca, albo resztę benzylową ewentualnie podstawioną w pierścieniu benzenowym jednym lub kilku atomami chlorowca i/lub ewentualnie podstawioną w położeniu alfa niskocząsteczkową grupą alkilową; R_1 i R_2 25 razem oznaczają resztę benzylidenową ewentualnie podstawioną jednym lub kilku atomami chlorowca; wreszcie R_4 oznacza wodór lub

2

niskocząsteczkową, ewentualnie jedno- lub wielopodstawioną grupę alkilową, cykloalkilową lub fenyloalkilową, wykazując silne działanie przeciw robaczycy.

5 Związki o wzorze 1 otrzymuje się w następujący sposób. Kwasy karboksylowe o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i n mają wyżej podane znaczenie, albo reaktywne pochodne tych kwasów wprowadza się w reakcję z piperazyną o ogólnym wzorze 3, w którym R_4 ma wyżej podane 10 znaczenie, produkt reakcji ewentualnie uwodornia się katalitycznie i (lub) alkiluje, a uzyskany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z fizjologicznie dopuszczalnym kwasem.

15 Jako produkty wyjściowe w sposobie według wynalazku stosuje się kwasy karboksylowe o wzorze 2, które są co najmniej dwukrotnie podstawione przez reszty fenyłowe i (lub) benzylowe i w rdzeniu ewentualnie posiadają jeden lub kilka atomów chlorowca, a przy atomie węgla w położeniu alfa reszty benzylowej ewentualnie zawierają 20 niskocząsteczkową grupę alkilową.

25 Jako chlorowce wchodzi w grę przede wszystkim chlor. Reszty R_1 , R_2 i R_3 mogą mieć przykładowo następujące znaczenie.

30 R_1 może oznaczać wodór, grupę fenylovą, 3- lub 4-chloro-, bromo- lub fluorofenylovą, R_2 i R_3 mogą oznaczać grupę fenylovą, benzylową, alfa-metylo- lub alfa-etylo-benzylową, 2- lub 3- względ-

nie 4-chloro-, bromo lub fluorofenylową, 2-, 3- lub 4-chloro- lub -bromo- lub -fluorobenzylową, 2,3-2,4- lub 2,5- względnie 2,6-, 3,4- lub 3,5-dwuchloro-, dwubromo- lub dwufluorofenylową, alfa-metylo-4-chlorobenzylową, 2-chloro-4-bromofenylową, 2-chloro-4-bromobenzylową, 2,3,5-, 2,4,5- lub 3,4,5-trójkchloro- względnie -trójbromofenylową, 3,5-dwuchloro-4-bromofenylową, R_1 i R_2 razem oznaczają grupę benzylidenową, 2-, względnie 3- lub 4-chloro-, -bromo- lub -fluorobenzylidenową, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,5- lub 3,4-dwuchloro-, -dwubromo- lub dwufluorobenzylidenową, 2,3,5-, 2,4,5- lub 3,4,5-trójkchloro- lub trójbromobenzylidenową, 2-chloro-4-bromobenzylidenową.

Kwasy karboksylowe otrzymuje się znanymi sposobami np. z nityryli (wytworzonych sposobem opisanym w niemieckich opisach patentowych nr 1 088 972, 1 103 936, 1 105 872 i 1 110 171) przez zmydlenie, które korzystnie prowadzi się ogrzewając z mieszaniną różnych części 50% kwasu siarkowego i lodowatego kwasu octowego.

Jako substancje wyjściowe w sposobie według wynalazku stosuje się między innymi podstawione kwasy alfa, beta-dwufenyloakrylowe, otrzymane korzystnie na drodze kondensacji odpowiednich benzaldehidów z stechiometrycznymi ilościami soli trójetylaminowych odpowiednich kwasów fenyllooctowych we wrzącym bezwodniku octowym. Z tych nienasyconych kwasów można otrzymywać kwasy alfa, beta-dwufenylopropionowe przez uwodornienie w obecności niklu Raney'a jako katalizatora i w metanolu jako rozpuszczalniku.

Kwasy karboksylowe wprowadza się do reakcji w postaci ich reaktywnych pochodnych. Do tego celu nadają się zwłaszcza chlorki kwasowe, można jednak również stosować z dobrymi wynikami także inne pochodne, jak fluorki, bromki i bezwodniki kwasów karboksylowych, mieszane bezwodniki z półestrami kwasów karboksylowych, estry kwasów karboksylowych, azydki kwasów karboksylowych i imidazolidy.

Jako drugi reagent stosuje się piperazynę lub N-podstawione piperazyny.

Jako podstawniki R_4 występują rozgałęzione lub nierozgałęzione, ewentualnie podstawione chlorowcem, grupą hydroksylową lub niskocząsteczkową grupą alkoksylową rodniki alkilowe, cykloalkilowe lub rodniki fenylalkilowe podstawione w pierścieniu benzenowym chlorowcem, niskocząsteczkowymi grupami alkilowymi lub alkoksylowymi. Jeden z dwóch atomów azotu piperazyny może być podstawiony na przykład: grupą metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izoamylową, beta-hydroksyetylową, beta, gamma-dwuhydroksypropylową, beta-hydroksy-gamma-chloropropylową, beta-metoksylową, cykloheksylową, benzylową, fenyletylową, etylomerkaptoetylową, i benzylomerkaptometylową.

W sposobie według wynalazku reakcji kwasu karboksylowego z zasadą piperazynową prowadzącą do otrzymania piperazydu kwasu karboksylowego zachodzi z wydzieleniem 1 mola wody. Celowe jest dlatego prowadzenie reakcji w obecności środka wiążącego wodę. Odpowiednimi do tego celu są np. karbodwuimidy, jak dwucykloheksylo-

karbodwuimid, które przechodzą przy tym w odpowiednie moczniki. Korzystnie reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, przy czym stosuje się jako rozpuszczalniki przede wszystkim alifatyczne lub aromatyczne etery, np. dioksan, czterowodorofuran, chlorek metylenu, dwumetyloformamid lub acetonitryl.

Reakcję prowadzi się w niskiej lub umiarkowanej podwyższonej temperaturze, celowe jest jednak stosowanie temperatury pokojowej.

Tworzący się w reakcji mocznik w większości przypadków wykrystalizowuje z mieszaniny reakcyjnej i można go łatwo oddzielić, po czym piperazyd wyodrębnia się przez zagęszczenie przesączu.

Często celowe jest zastąpienie kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 2, ich reaktywnymi pochodnymi, takimi jak przede wszystkim chlorki kwasowe. Można jednak stosować także inne pochodne kwasu karboksylowego jak np. jego fluorki, bromki, estry, bezwodniki, mieszane bezwodniki z półestrami kwasu karboksylowego, azydki kwasu karboksylowego lub imidazolidy.

W przypadku stosowania chlorków kwasowych, które otrzymuje się w znany sposób z odpowiednich kwasów przez działanie na nie chlorkiem tionylu (proces według wynalazku prowadzi się tak, że wprowadza się je w reakcję z piperazyną w obecności rozpuszczalnika). Do tego celu odpowiednie są alifatyczne lub aromatyczne węglowodory, jak benzyna, benzen lub toluen, etery jak eter etylowy, izopropylowy, anizol, czterowodorofuran lub dioksan, estry jak octan etylu lub butylu, ketony jak aceton lub metyletyloketon, amidy jak dwumetyloformamid, albo nityle jak acetonitryl.

Reakcję można prowadzić zarówno w niskiej jak i podwyższonej temperaturze, stwierdzono jednak, że korzystnie reakcję prowadzi się początkowo w temperaturze pokojowej i doprowadza do końca w temperaturze podwyższonej, np. w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Jeśli komponenty reakcji wprowadza się w ilościach stechiometrycznych, to powstają chlorowodoriki piperazydów, które przy odpowiednim doborze rozpuszczalnika często wytrącają się pod postacią kryształów, łatwych do oddzielenia przez odsączenie. Jeśli krystalizacja nie następuje, wtedy produkt reakcji oddziela się pod postacią wolnego piperazydu. Możliwe jest także wiązanie powstającego w czasie reakcji chlorowodoru przez zastosowanie środka wiążącego kwas. Odpowiednimi do tego celu są zasady nieorganiczne, jak węglan sodowy, lub aminy trzeciorzędowe jak trójetylamina, dwumetyloanilina lub pirydyna, a także nadmiar piperazyny biorącej udział w reakcji. W przypadkach tych powstają wolne piperazydy kwasów karboksylowych, pozostające najczęściej w roztworze, które można odzyskać z roztworu przez odparowanie.

Jeśli piperazynę stosuje się pod postacią jej soli, to akceptor kwasu stosuje się celowo w takiej ilości, aby można było z soli piperazyny uzyskać wolną zasadę. Także w tym przypadku otrzymuje się wolne piperazydy kwasów karboksylowych,

które daje się wyosobnić jak to wyżej opisano. W analogiczny sposób można wprowadzać do reakcji z odpowiednimi piperazynami także inne pochodne reaktywne kwasów karboksylowych, jak np. wyżej wymienione bromki, fluorki, bezwodniki, mieszane bezwodniki z półestrami kwasów karboksylowych, azydki kwasów karboksylowych i imidazolidy kwasów karboksylowych.

W przypadku stosowania w sposobie według wynalazku estrów niższych, alifatycznych alkoholi kwasów karboksylowych, reakcję prowadzi się po prostu przez podgrzanie z odpowiednią piperazyną, zastosowaną w nadmiarze. Korzystnie proces prowadzi się w autoklawie, gdyż można wtedy stosować korzystną dla reakcji temperaturę 180—250°C. W niektórych przypadkach może być dogodne zastosowanie rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika. Odpowiednimi do tego celu są alkohole, etery c prostych i cyklicznych łańcuchach lub alifatyczne albo aromatyczne węglowodory. Z mieszaniny reakcyjnej piperazydy kwasów karboksylowych lub sole tych piperazydów wyodrębnia się w znany sposób.

Jeśli stosowany w reakcji kwas karboksylowy posiada w swoim łańcuchu alifatycznym wiązanie podwójne, wtedy po reakcji z piperazyną produkt można uwodornić do odpowiedniego nasyconego piperazydu kwasu karboksylowego. Korzystnie reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalników takich, jak alkohole, np. metanol lub estry jak octan etylu, etery jak dioksal itd. Jako katalizatory uwodornienia stosuje się metale szlachetne takie jak pallad lub platyna, lecz przede wszystkim drobno sproszkowany nikiel. Aby reakcja przebiegała dostatecznie szybko, korzystnie uwodornianie prowadzi się w podwyższonej temperaturze i pod zwiększonym ciśnieniem.

Jeśli wytworzony sposobem według wynalazku piperazyd kwasu karboksylowego posiada przy zasadowym atomie azotu rodnik dający się odoszczepić redukcyjnie, np. grupę benzyłową to można rodnik ten odoszczepić przez uwodornienie, korzystnie w obecności rozpuszczalnika, zwłaszcza takiego jak niższe alkohole, a więc metanol, etanol lub izopropanol, lecz także estry jak octan etylu, etery jak dioksan, albo niższe, alifatyczne kwasy karboksylowe jak lodowaty kwas octowy. Korzystnie piperazydy kwasów karboksylowych przeprowadza się w ich sole. W uwodornieniu stosuje się jako katalizatory przede wszystkim drobne sproszkowane metale szlachetne, jak pallad i platyna, a w przypadku wolnej zasady, także dobrze rozdrobniony nikiel. Warunki reakcji tak się dobiera, aby szybkość uwodorniania była dostatecznie wysoka. Należy przy tym zaznaczyć, że operację prowadzi się w lekko podwyższonej temperaturze i ciśnieniu, choć często wystarczają normalne warunki.

W przypadku, gdy uzyskany sposobem według wynalazku piperazyd zawiera niepodstawiony, zasadowy atom azotu, można związek ten poddać jeszcze alkilowaniu. W tym celu zasadę wprowadza się w znany sposób w reakcję z środkiem alkilującym. Stosuje się do tego celu np. halogenki

alkilowe, siarczany alkilowe, estry alkilowe kwasów sulfonowych lub epoksydy.

Produkty otrzymywane sposobem według wynalazku są bezbarwnymi, stałymi substancjami, albo 5 lepкими, nie dającymi się destylować olejami. Jako zasady tworzą one sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi, przy czym sole te otrzymuje się przeważnie w postaci krystalicznej. W zależności od rodzaju podstawników i kwasu zastosowanego do tworzenia soli, rozpuszczają się one 10 mniej lub lepiej w wodzie. Jako kwasy stosowane do wytwarzania soli wymienić można np. kwas solny, siarkowy, fosforowy, aminosulfonowy, octowy, propionowy, masłowy, stearynowy, winowy, maleinowy, cytrynowy, asparaginowy, p-amino-benzoosowy, salicylowy i inne.

Otrzymane sposobem według wynalazku piperazydy kwasów karboksylowych można stosować jako środki lecznicze jako takie lub pod postacią 20 ich soli z nietoksycznymi kwasami. Stwierdzono, że związki te mają silne działanie przeciw robaczy, skierowane zwłaszcza przeciwko różnym rodzajom pasożytom wątroby. Szczególnie uderzające jest działanie tych związków przeciwko motyliczce wątrobowej, *Dicrocoelium dendriticum* i *Dicrocoelium lanceoatum*. Walka z zakażeniem 25 zwierząt domowych przez tego rodzaju pasożyty nabiera we wszystkich krajach poważnego znaczenia gospodarczego. Podczas gdy przeciwko motylicy wątrobowej (*Fasciola hepatica*) szeroko stosuje się znane i skutecznie działające preparaty, to przeciwko motyliczce *Dicrocoelium dendriticum* czy *Dicrocoelium lanceoatum* nie ma specyficznego skutecznego środka chemoterapeutycznego.

30 Eksperymentalne badanie chemoterapeutyczne można było dotychczas przeprowadzać tylko w wąskim zakresie na zainfekowanych w sposób naturalny owcach, ponieważ dotychczasowe wyniki badań naukowych nad biologią motyliczki wątrobowej nie wystarczały dla poznania w warunkach 40 laboratoryjnych całkowitego cyklu rozwojowego. Dopiero nowe badania Hohersta i Graefego (*Naturwiss.* 48. str. 229, 1961) nad decydującą rolą mrówek w cyklu rozwojowym motyliczki *Dicrocoelium lanceoatum* jak również badania Hohersta i Lämmlera (*Z. Tropenmed.* 1962, w druku) o przydatności różnych zwierząt laboratoryjnych jako końcowego żywiciela dla *Dicrocoelium dendriticum*, pozwoliły na odtworzenie w laborato- 50 rium cyklu rozwojowego motyliczki wątrobowej i przeprowadzenie seryjnych doświadczeń hematerapeutycznych.

W ramach tych prób odkryto wybitne i nieoczekiwane działanie produktów, wytwarzanych sposobem według wynalazku przedstawione niżej na 55 podstawie kilku wyników doświadczalnych. Eksperymentalne doświadczenia hemoterapeutyczne przeprowadzono na zainfekowanych *Dicrocoelium dendriticum* chomikach złocistych, królikach, owcach i bydło, przy czym badane produkty otrzymane sposobem według wynalazku podawano zwierzętom jeden raz lub trzy razy w ciągu następujących po sobie dni, doustnie. Określenie wyników leczenia chomików złocistych dokonano przez badanie kału sposobem Telemanna przed podaniem 65

leku, jak również za pomocą tego samego badania w 14 i 20 dniu po podaniu leku oraz przez sekcję tych zwierząt. W przypadku chomików złocistych jako skuteczną dawkę ustalono tę dawkę, która była w stanie usunąć zakażenie motyliczką.

W niżej podanej tabeli 1 zestawione są wartości dawek, uzyskane na chomikach złocistych, odpowiadające skutecznym dawkom produktów wytworzonych sposobem według wynalazku.

Tabela 1. Wyniki badań terapeutycznych na chomikach złocistych (pasożyt: *Dicrocoelium dendriticum*)

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku	Skuteczna dawka mg/kg wagi ciała (doustnie)
Maleinian N' - metylopiperydydu kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-propionowego	3 × 100
maleinian N' - metylopiperydydu kwasu bis-(4-chlorobenzyl)-octowego	3 × 75
chlorowodorek N'-metylopiperydydu kwasu alfa, beta-bis-(3, 4-dwuchlorofenylo)-akrylowego	3 × 100
chlorowodorek N'-(beta-hydroksyetylo)-piperydydu kwasu beta, beta, beta trój-(4-chlorofenylo) - propionowego	3 × 50
maleinian piperazydu kwasu beta, beta - bis - (4-chlorofenylo) - beta-fenylopropionowego	3 × 50

W tabeli 2 przedstawione są wartości dla chlorowodoru N'-metylopiperydydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego, ustalone na różnych rodzajach zwierząt. Jako kryterium działania hemoterapeutycznego danego związku przy badaniu królików przyjęto ilość jaj w kale, powstała w okresie 4 tygodni lub po zrobieniu sekcji zwierząt ilość istniejących jeszcze motyliczek, po upływie tego samego czasu. Dawka skuteczna odpowiada u królików, owiec i bydła tej dawce, która zastosowana powoduje, że również po upływie 4 tygodni od podania jej nie można udowodnić za pomocą ilościowego sposobu sedimentacji obecności jej motyliczek w kale, ewentualnie przy sekcji u owiec i bydła, obecności motyliczek w kanałach żółciowych wątroby.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku można podawać doustnie lub pozajelitowo, przede wszystkim jednak doustnie, jako takie lub pod postacią ich soli, ewentualnie z dodatkiem odpowiednich środków pomocniczych lub nośników. Jako formy leku wchodzi w grę roztwory, przede wszystkim jednak tabletki lub dające się zawieszać w wodzie proszki, które stosuje się bezpośrednio lub miesza z podawanym zwierzętom pokarmem. Proszki zdolne do tworzenia zawiesin w wodzie mogą zawierać oprócz produktu wytworzonego sposobem według wynalazku, jako środek pomocniczy lub nośnik np. dobrze sproszkowaną krzemionkę, lub sulfonian oleju kokosowego jako środek dyspersyjny.

Tabela 2. Wyniki badań hemoterapeutycznych dla chlorowodoru N'-metylopiperydydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego (pasożyt: *Dicrocoelium dendriticum*)

Rodzaj zwierzęcia	Najmniejsza dawka skuteczna mg(kg) ciała, doustnie
chomik złocisty	1 × 30 3 × 15
króliki	1 × 30
owce	1 × 15—17,5
bydło	1 × 12—15

zrzonego sposobem według wynalazku, jako środek pomocniczy lub nośnik np. dobrze sproszkowaną krzemionkę, lub sulfonian oleju kokosowego jako środek dyspersyjny.

Przy sporządzeniu tabletek znajdują zastosowanie jako masy tabletkowe ogólnie znane substancje, jak skrobia kukurydziana, laktoza, pektyny, szczególnie ultraamylepektyna (amylepektynoglikolan sodu), talk i inne. W określonych przypadkach można do produktów otrzymanych według wynalazku stosować dodatek innych środków przeciwrzeczycy i (lub) antybiotyków. Zawartość substancji aktywnej w preparacie może przy wskazaniach weterynaryjno-lekarskich osiągnąć 0,5—2 g dla dawki jednorazowej. Preparaty wytwarza się znanymi sposobami.

Jeśli preparaty stosuje się pod postacią proszków zawieszanych w wodzie, to mogą one zawierać np. 5—90%, korzystnie 30—80%, względnie 40—60% środka przeciwrzeczycy.

Zawartość substancji aktywnej w zdolnych do dyspersgowania tabletkach wynosi 5—60%, korzystnie 20—50%. Substancje aktywne można stosować także w postaci roztworów lub zawiesin, przy czym zawartość substancji aktywnej w takich preparatach zależy każdorazowo od użycia danego piperazydu i jego rozpuszczalności w wodzie.

Przykład I. N'-metylopiperydyd kwasu bis-(3,4-dwuchlorobenzyl)-octowego

18,9 g kwasu bis-(3,4-dwuchlorobenzyl)-octowego (temperatura topnienia 117°C) i 5 g N-metylopiperydydu rozpuszcza się w 60 ml dioksanu i roztwór zadaje 11,3 g dwucykloheksylokarbodiimidu. Następnie miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, przy czym wytrąca się powstający dwucykloheksylokarbodiimid. Osad ten odsącza się i przesącza odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, roztwór przemycza wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po powtórnym odparowaniu otrzymaną zasadę rozpuszcza się w alkoholu, zobojętnia alkoholowym roztworem kwasu solnego i roztwór chlorowodoru N'-metylopiperydydu kwasu bis-(3,4-dwuchlorofenylo)-octowego zadaje się eterem do zmętnienia, po czym następuje krystalizacja produktu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny aceton/eter otrzymuje się produkt w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 185—187°C.

Wolny N'-metylopiperazyd kwasu bis-(3,4-dwuchlorobenzyl)-octowego po krystalizacji z benzyny topnieje w temperaturze 114–116°C.

Przykład II. N'-metylopiperazyd kwasu bis-(4-chlorobenzyl)-octowego

Do roztworu 32,8 g chlorku bis-(4-chlorobenzyl)-metylu (otrzymanego z kwasu bis-(4-chlorobenzyl)octowego o temperaturze topnienia 124–126°C), w 40 aml acetonu wkrapla się 11 g N'-metylopiperazyny, przy czym temperatura mieszaniny reakcyjnej podnosi się do 55°C. Mieszaninę miesza się w ciągu dalszej godziny bez podgrzewania, odparowuje i oleistą pozostałość rozpuszcza w wodzie. Zasadę uwalnia się z roztworu przez zadanie 2 n roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje octanem etylu. Po przemyciu wodą i wysuszeniu nad siarczanem sodowym rozpuszczalnik odparowuje się całkowicie. Pozostałość krystalizuje się i po przekrystalizowaniu z benzyny uzyskuje 34 g N-metylopiperazydu kwasu bis-(4-chlorobenzyl)-octowego o temperaturze topnienia 75–77°C. Przez zadanie alkoholowego roztworu zasady stechiometryczną ilością kwasu maleinowego i dodanie eteru aż do powstania zmętnienia, otrzymuje się maleinian N'-metylopiperazydu kwasu bis-(4-chlorobenzyl)-octowego. Ma on postać bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 140–141°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się: N-metylopiperazyd kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-propionowego o temperaturze 134°C (krystalizowany z cykloheksanu) z chlorku kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-propionowego (wytworzonego z kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 119–123°C) i N-metylopiperazyny. Maleinian (krystalizowany z mieszaniny etanol/eter) topnieje w temperaturze 173–175°C.

N'-metylopiperazyd kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-walerianowego o temperaturze topnienia 136–138°C (krystalizowany z cykloheksanu), z chlorku kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-walerianowego (wytworzonego z kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-walerianowego o temperaturze topnienia 172°C) i N-metylopiperazyny. Maleinian (krystalizowany z acetonu) topnieje w temperaturze 201–203°C.

N'-metylopiperazyd kwasu beta, gamma-bis-(4-chlorofenylo)-masłowego, pod postacią jasno-żółtego oleju, z chlorku kwasu beta, gamma-bis-(4-chlorofenylo)-masłowego (wytworzonego z kwasu beta, gamma-bis-(4-chlorofenylo)-masłowego o temperaturze topnienia 172–173°C i N-metylopiperazyny. Maleinian (krystalizowany z mieszaniny etanolu/eteru) topnieje w temperaturze 182–184°C.

N'-metylopiperazyd kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(3,4-dwuchlorofenylo)-propionowego o temperaturze 134–137°C (krystalizowany z benzyny), z chlorku kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(3,4-dwuchlorofenylo)-propionowego (wytworzonego z kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(3,4-dwuchlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 139–142°C) i N-metylopiperazyny. Maleinian (kry-

stalizowany z mieszaniny etanolu i eteru) topnieje w temperaturze 143–145°C.

N'-izopropylpiperazyd kwasu alfa, beta-(4-chlorofenylo)-akrylowego, pod postacią lepkiego oleju, z chlorku kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-akrylowego (wytworzonego z kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-akrylowego o temperaturze topnienia 158–160°C) i N-izopropylpiperazyny. Maleinian (krystalizowany z etanolu) topnieje w temperaturze 208–210°C.

Przykład III. N'metylopiperazyd kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego 50,2 g (0,1 mola) chlorku kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego, o temperaturze topnienia 110–112°C (otrzymanego z kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 185–186°C) rozpuszcza się w 90 ml acetonu i do roztworu wkrapla się mieszając roztwór 10 g (0,1 mola) N-metylopiperazyny w 30 ml acetonu. Temperatura podnosi się przy tym do 50°C. Po 5 minutach od zakończenia wkraplania zaczyna krystalizować chlorowodorek. Mieszaninę miesza się w ciągu godziny, oziębia odsącza produkt, przemycia acetonem i eterem izopropylowym. Po wysuszeniu w temperaturze 90°C wydajność wynosi 44,8 g (85,5% teorii). Temperatura topnienia otrzymanego chlorowodoru N'-metylopiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego wynosi 265–267°C i po jednorazowym przekrystalizowaniu z 5–6-krotnej ilości etanolu podnosi się do 267–269°C. Przez traktowanie rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym uzyskuje się wolną zasadę, która po przekrystalizowaniu z octanu etylu topnieje w temperaturze 213–215°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się: chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-fluorofenylo)-beta-(4-chlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 253–254°C (temperatura topnienia wolnej zasady 133–134°C), z kwasu beta, beta-bis-(4-fluorofenylo)-beta-(4-chlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 109–110°C i N-metylopiperazyny.

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-beta-fenylpropionowego o temperaturze topnienia 250°C (wolna zasada topnieje w temperaturze 166–167°C), z N-metylopiperazyny i chlorku kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-beta-fenylpropionowego (wytworzonego z kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-beta-fenylpropionowego o temperaturze topnienia 180–182°C).

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu beta-(4-chlorofenylo)-beta, beta-dwufenylpropionowego, o temperaturze 150°C (rozkład), z N-metylopiperazyny i chlorku kwasu beta-(4-chlorofenylo)-beta, beta-dwufenylpropionowego (wytworzonego z kwasu beta-(4-chlorofenylo)-beta, beta-dwufenylpropionowego o temperaturze topnienia 183–185°C).

Chlorowodorek N-metylopiperazydu kwasu bis-(3,4-dwuchlorobenzyl)-octowego, o temperaturze topnienia 186–187°C krystalizowany z acetonu/eteru; temperatura topnienia wolnej zasady, krystalizowanej z eteru naftowego wynosi 114–116°C

z N-metylopiperazyny i chlorku bis-(3,4-dwuchlorobenzyl)-acetylu (wytworzonego z kwasu bis-(3,4-dwuchlorobenzyl)-octowego o temperaturze topnienia 117°C).

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu bis-(2,4-dwuchlorobenzyl)-octowego, o temperaturze topnienia 212—214°C, krystalizowany z etanolu (temperatura topnienia wolnej zasady krystalizowanej z eteru naftowego wynosi 111—113°C) z N-metylopiperazyny i chlorku bis-(2,4-dwuchlorobenzyl)-acetylu (wytworzonego z kwasu bis-(2,4-dwuchlorobenzyl)-octowego o temperaturze topnienia 155—157°C).

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-akrylowego, o temperaturze topnienia 230—240°C, krystalizowany z octanu etylu/eteru, (temperatura topnienia wolnej zasady 124—125°C), z N-metylopiperazyny i kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-akrylowego o temperaturze topnienia 158—160°C.

Chlorowodorek N'-benzylpiperazydu kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-akrylowego, o temperaturze topnienia 246—248°C (krystalizowany z etanolu/wody), z N-benzylpiperazyny i chlorku kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-akrylowego.

Chlorowodorek N'-etylopiperazydu kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-akrylowego, o temperaturze topnienia 240—242°C (krystalizowany z octanu etylu/eteru), z N-etylopiperazyny i chlorku kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-akrylowego.

Chlorowodorek N-metylopiperazydu kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(3,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego, o temperaturze topnienia 166—168°C (krystalizowany z octanu etylu), z N-metylopiperazyny i chlorku kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(3,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego (wytworzonego z kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(3,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego o temperaturze topnienia 150—153°C).

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(2,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego o temperaturze topnienia 188—190°C (rozkład), krystalizowany z acetonu (temperatura topnienia wolnej zasady, krystalizowanej z cykloheksanu wynosi 160—162°C), z N-metylopiperazyny i chlorku kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(2,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego (wytworzonego z kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(2,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego o temperaturze topnienia 157—160°C).

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu alfa, beta-bis-(3,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego, o temperaturze 241—243°C (krystalizowany z acetonu), z N-metylopiperazyny i chlorku kwasu alfa, beta-bis-(3,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego (wytworzonego z kwasu alfa, beta-bis-(3,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego o temperaturze topnienia 164—167°C).

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu alfa-(4-chlorofenylo) - beta -(2,4-dwuchlorofenylo) - propionowego, o temperaturze topnienia 207—209°C (krystalizowany z etanolu/eteru; temperatura topnienia wolnej zasady, krystalizowanej z octanu etylu wynosi 165—166°C), z chlorku kwasu alfa-(4-chlorofenylo) - beta - (2,4-dwuchlorofenylo)-propionowego, (wytworzonego z kwasu alfa-(4-chloro-

fenylo)-beta-(2,4-dwuchlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 171—174°C) i N-metylopiperazyny.

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu alfa, beta-bis-(3,4-dwuchlorofenylo)-propionowego, o temperaturze topnienia 251—252°C, (krystalizowany z acetonu/eteru; temperatura topnienia wolnej zasady, krystalizowanej z octanu etylu/benzyny, wynosi 141—142°C), z N-metylopiperazyny i chlorku kwasu alfa, beta-bis-(3,4-dwuchlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 149—151°C).

Chlorowodorek N'-beta-metoksyetylo)-piperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego, o temperaturze topnienia 220—222°C (krystalizowany z alkoholu), z chlorku kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego i N'-(beta-metoksyetylo)-piperazyny.

Przykład IV. N'-metylopiperazyd kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-beta-(3-fluorofenylo)-propionowego

Do rozpuszczonego w 50 ml benzenu 60 g kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-beta-(3-fluorofenylo)-propionowego, jaki otrzymuje się z kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-beta-(3-fluorofenylo)-propionowego, wkrapla się 15 g N-metylopiperazyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, traktuje rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i oddzieloną warstwę benzenową przemycwa wodą. Po odparowaniu benzenu otrzymuje się jako pozostałość wolną zasadę, która po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 157—158°C. Za pomocą metanolowego roztworu kwasu solnego i eteru uzyskuje się chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-beta-(3-fluorofenylo)-propionowego (wydajność 75% teorii). Chlorowodorek po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru topnieje w temperaturze 239—240°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-fenylopropionowego o temperaturze topnienia 253—254°C (krystalizacja z metanolu/eteru izopropylowego), z chlorku kwasu beta, beta, beta-trójfenylopropionowego o temperaturze topnienia 130°C i N-metolopiperazyny.

Maleinian N'-metylopiperazydu kwasu beta, beta, bis-(4-bromofenylo)-beta-(4-chlorofenylo)-propionowego, o temperaturze topnienia 216°C (rozkład), krystalizowany z etanolu/wody, (temperatura topnienia wolnej zasady 216—219°C), z N-metylopiperazyny i chlorku kwasu beta, beta-bis-(4-bromofenylo)-beta-(4-chlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 108—110°C, (wytworzonego z kwasu beta, beta-bis-(4-bromofenylo)-beta-(4-chlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 206—208°C).

Maleinian N'-metylopiperazydu kwasu beta-(3-chlorofenylo)-beta, beta-dwufenylopropionowego, o temperaturze topnienia 190—191°C (krystalizacja z metanolu/eteru), z N-metylopiperazyny i chlorku kwasu beta-(3-chlorofenylo)-beta, beta-dwufenylopropionowego (wytworzonego z kwasu beta-(3-chlorofenylo)-beta, beta-dwufenylopropionowego o temperaturze 115°C).

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-fluorofenilo)-beta-fenylpropionowego, o temperaturze topnienia 258—260°C (krystalizacja z etanolu/eteru), z N-metylopiperazyny i chlorku kwasu beta, beta-bis-(4-fluorofenilo)-beta-fenylpropionowego o temperaturze topnienia 103—105°C (wytworzonego z kwasu beta, beta-bis-(4-fluorofenilo)-beta-fenylpropionowego o temperaturze topnienia 162°C).

Chlorowodorek N'-benzylopiperazydu kwasu beta-(3-chlorofenilo)-beta, beta-dwufenylpropionowego, o temperaturze 157°C (rozkład), (krystalizacja z alkoholu/eteru), z N-benzylopiperazyny i chlorku kwasu beta-(3-chlorofenilo)-beta, beta-dwufenylpropionowego.

Chlorowodorek N'-benzylopiperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-bromofenilo)-beta-(4-chlorofenilo)-propionowego, o temperaturze topnienia 238—240°C, z N-benzylopiperazyny i chlorku kwasu beta, beta-bis-(4-bromofenilo) - beta - (4-chlorofenilo)-propionowego.

Chlorowodorek N'-etylopiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego, o temperaturze topnienia 230—232°C, (temperatura topnienia wolnej zasady 170°C) z N-etylopiperazyny i chlorku kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego.

Chlorowodorek N'-(beta-hydroksyetylo)-piperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego, o temperaturze 166°C (rozkład), (krystalizacja z etanolu/eteru izopropylowego) z N-(beta-hydroksyetylo)-piperazyny i chlorku kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego.

Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu beta-(2,4-dwuchlorofenilo) -beta-(4-chlorofenilo)-propionowego, o temperaturze topnienia 243—244°C (krystalizacja z etanolu), z N-metylopiperazyny i chlorku kwasu beta-(2,4-dwuchlorofenilo)-beta-(4-chlorofenilo)-propionowego.

Przykład V. N'-metylopiperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenilo)-propionowego

30 g kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenilo)-propionowego w 100 ml benzenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny z 13 g chlorku tionylu. Następnie oddestylowuje się 20 ml benzenu, dodaje 11 g N-metylopiperazyny i ekstrahuje roztworem węglanu sodowego i wody, a pozostałość po odparowaniu benzenu rozpuszcza się w acetonie. Do klarownego roztworu acetonowego wprowadza się gazowy chlorowódor, aż do słabej, kwaśnej reakcji wobec czerwieni kongo, wytrącony osad odsącza się i suszy w próżni. Wydajność chlorowodoru N'-metylopiperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenilo)-propionowego wynosi 40 g, temperatura topnienia 236—238°C.

Przykład VI. N'-izopropylpiperazyd kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego

Do 21 g chlorku beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionylu rozpuszczonego w 50 ml benzenu wkrapla się w temperaturze 60°C 5 g trójetyloaminy i 6,4 g N-izopropylpiperazyny (o temperaturze wrzenia 169—171°C). Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po ochłodzeniu

zadaje wodą i ługiem sodowym, oddzieloną warstwę benzenową przemywa wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszcza. Po zadanu alkoholowym roztworem kwasu chlorowodorowego uzyskuje się z 77% wydajnością kryształ chlorowodoru N'-izopropylpiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego, które po przekrystalizowaniu z etanolu/eteru topnieją w temperaturze 240—242°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

Chlorowodorek N'-cykloheksylopiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego, o temperaturze topnienia 289—291°C, z N-cykloheksylopiperazyny o temperaturze wrzenia 114—115°C i chlorku kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego (chlorek topnieje w temperaturze 283°C rozkład).

Chlorowodorek N'-benzylopiperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-fluorofenilo)-beta-(4-chlorofenilo)-propionowego, o temperaturze topnienia 224°C, z N-benzylopiperazyny i chlorku kwasu beta, beta-bis-(4-fluorofenilo)-beta-(4-chlorofenilo)-propionowego.

Przykład VII. N'-butylopiperazyd kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego.

6,45 g dwuchlorowodoru N-butylpiperazyny zawieszają się w 50 ml benzenu i wprowadza 9 g trójetyloaminy. Następnie dodaje się 12,6 g rozpuszczonego w benzenie chlorku kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego i ogrzewa w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu dodaje się wody, alkaliczuje 2 n ługiem sodowym i oddziela warstwę benzenową. Roztwór benzenowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza. Za pomocą metanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego uzyskuje się kryształ chlorowodoru N'-butylpiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego, które po przekrystalizowaniu z alkoholu/eteru topnieją w temperaturze 221—222°C. Wydajność 69% teorii.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

Chlorowodorek N'-propylpiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego, o temperaturze topnienia 277—280°C (krystalizacja z metanolu/eteru), z dwuchlorowodoru N-propylpiperazyny i chlorku kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego.

Chlorowodorek N'-izobutylopiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego, o temperaturze topnienia 281—282°C (krystalizacja z metanolu/eteru), z dwuchlorowodoru N-izobutylopiperazyny (o temperaturze topnienia 245°C — rozkład) i chlorku kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego.

Przykład VIII a) N'-benzylopiperazyd kwasu beta-(4-chlorofenilo)-beta, beta-dwufenylpropionowego.

41 g chlorku kwasu beta-(4-chlorofenilo)-beta, beta-dwufenylpropionowego rozpuszcza się w 70 ml acetonu i wkrapla 20,4 g N-benzylopiperazyny, przy czym mieszaninę podgrzewa się do temperatury 50°C. Mieszaninę ogrzewa się jeszcze godzinę pod chłodnicą zwrotną, ochładza, zagęszcza i wytrząsa z rozcieńczonym ługiem sodowym i chlo-

roformem, po czym organiczną warstwę zagęszcza się. Zasada nie krystalizuje. Przez zakwaszenie metanolem roztworem kwasu solnego chlorowodorowego i dodanie eteru otrzymuje się kryształy chlorowodoru N'-benzylpiperazydu kwasu beta-(4-chlorofenilo)-beta, beta-dwufenylopropionowego, które przekrystalizowane z alkoholu/eteru topnieją w temperaturze 168—170°C. Wydajność wynosi 78%.

b) Piperazyd kwasu beta-(4-chlorofenilo)-beta, beta-dwufenylopropionowego

30 g chlorowodoru N'-benzylpiperazydu kwasu beta-(4-chlorofenilo)-beta, beta-dwufenylopropionowego uwodornia się w obecności palladu w 450 cm³ alkoholu izopropylowego w temperaturze 60°C. W ciągu 1 godziny zostaje pobrana teoretyczna ilość wodoru. Wytrącone kryształy odsąca się, filtrat zagęszcza i uwalnia zasadę za pomocą ługu sodowego. Do otrzymanej zasady dodaje się eteru i metanolem roztworu kwasu chlorowodorowego aż do osiągnięcia odczynu obojętnego. Tworzące się po dłuższym czasie kryształy dwuwodnianu chlorowodoru piperazydu kwasu beta-(4-chlorofenilo)-beta, beta-dwufenylopropionowego po przekrystalizowaniu z octanu etylu/eteru naftowego topnieją w temperaturze 154°C (z rozkładem). Wydajność 78%.

Przykład IX. a) N'-benzylpiperazyd kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego

85 g chlorku kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego rozpuszcza się w 250 cm³ benzenu i podczas ogrzewania do wrzenia zadaje 36 g N-benzylpiperazyny. Po dwóch godzinach mieszania w temperaturze 70°C, mieszaninę oziębia się, traktuje 500 cm³ 2 n ługu sodowego, przemycywa wodą i warstwę benzenową zagęszcza. Oleista pozostałość po dodaniu metanolem roztworu kwasu chlorowodorowego krystalizuje dając chlorowodrek N'-benzylpiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego, który po przekrystalizowaniu z metanolu topnieje w temperaturze 240—242°C. Wydajność 86%.

b) Piperazyd kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego

30 g chlorowodoru N'-benzylpiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego uwodornia się na katalizatorze palladowym osadzonym na węglu, w 250 ml alkoholu izopropylowego, w temperaturze 50°C. W ciągu 5 godzin zostaje zaabsorbowana teoretyczna ilość wodoru. Po przesączeniu filtrat zagęszcza się i przez zadanie 2 n ługiem sodowym uwalnia się wolną zasadę, którą przeprowadza się do eteru. Pozostałość po odparowaniu eteru krystalizuje i po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego topnieje w temperaturze 167—169°C. Przez zadanie pozostałości metanolem roztworem kwasu chlorowodorowego i eterem otrzymuje się czterowodzik chlorowodoru piperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego, o temperaturze topnienia 94°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

Chlorowodrek N'-benzylpiperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-fluorofenilo)-beta-fenylopropiono-

wego, o temperaturze topnienia 193—194°C (krystalizowany z metanolu/eteru), z N-benzylpiperazyny i chlorku kwasu beta, beta-bis-(4-fluorofenilo)-beta-fenylopropionowego. Przez uwodornienie tego związku otrzymuje się chlorowodrek piperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-fluorofenilo)-beta-fenylopropionowego, o temperaturze topnienia 250°C (po krystalizacji z octanu etylu/eteru naftowego).

Chlorowodrek N'-benzylpiperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenilo)-beta-fenylopropionowego, o temperaturze 190—192°C (krystalizowany z metanolu/eteru), z N-benzylpiperazyny i chlorku kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenilo)-beta-fenylopropionowego. Przez uwodornienie chlorowodoru otrzymuje się chlorowodrek piperazydu kwasu beta, beta-bis-(4-chlorofenilo)-beta-fenylopropionowego - beta - fenylopropionowego, o temperaturze topnienia 169—170°C (krystalizacja z alkoholu/eteru).

Chlorowodrek N'-benzylpiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-fenylopropionowego, o temperaturze topnienia 229—231°C (krystalizacja z alkoholu), z N-benzylpiperazyny i chlorku kwasu beta, beta, beta-trój-fenylopropionowego. Przez uwodornienie chlorowodoru otrzymuje się chlorowodrek piperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-fenylopropionowego, o temperaturze topnienia 230—232°C (krystalizacja z alkoholu).

Przykład X. a) N'-benzylpiperazyd kwasu bis-(4-chlorobenzilo)-octowego

8,8 g N-benzylpiperazyny wkrapla się do roztworu 15,2 g chlorku bis-(4-chlorobenzilo)-acetylu (wytworzonego z kwasu bis-(4-chlorobenzilo)-octowego o temperaturze topnienia 125—126°C) w 60 ml acetonu, przy czym temperatura podnosi się do 50°C. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1—2 godzin, po czym rozcieńcza wodą i 2 n ługiem sodowym. Zasada wydziela się pod postacią oleju który ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy przemycywa się wodą i odparowuje. Pozostałość rekrystalizuje się z cykloheksanu. Otrzymuje się 16,5 g N'-benzylpiperazydu kwasu bis-(4-chlorobenzilo)-octowego pod postacią bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 116—118°C. Chlorowodrek krystalizowany z etanolu/eteru izopropylowego topnieje w temperaturze 187—189°C.

b) Piperazyd kwasu bis-(4-chlorobenzilo)-octowego

21,5 g N'-benzylpiperazydu kwasu bis-(4-chlorofenilo)octowego rozpuszcza się w 200 ml metanolu i uwodornia się w temperaturze 60°C, pod ciśnieniem 100 atm w obecności niklu Raney'a jako katalizatora. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje 15 g piperazydu kwasu bis-(4-chlorofenilo)-octowego pod postacią lepkiego oleju. Szczawian tego piperazydu (krystalizowany z alkoholu) rozkłada się w temperaturze 183—185°C, zaś maleinian (krystalizowany z acetonu/eteru) topnieje w temperaturze 144—145°C.

Przykład XI. N'-(beta-hydroksyetylo)-piperazyd kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego

a) 9 g piperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenilo)-propionowego ogrzewa się z 4 ml

tlenku etylenu w 100 ml benzenu, w ciągu 5 godzin w autoklawie, w temperaturze 120°C. Pozostałość po kolejnym odparowaniu rozpuszcza się w eterze i zakwasza metanolem rozpuszczonym kwasu solnego. Otrzymuje się z 59% wydajnością chlorowodorek N'-(beta-hydroksyetylo)-piperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego, który po przekrystalizowaniu z alkoholu/eteru topnieje w temperaturze 167°C (rozkład).

b) 11,8 g piperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego zadaje się 2 g etylenochlorohydryny, 1,4 g wodorotlenku potasowego i 50 ml benzenu i mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając. Po ochłodzeniu mieszaninę przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza. Z wytrącającej się pod postacią oleju zasady otrzymuje się przez zanie metanolem rozpuszczonym kwasu chlorowodorowego z 63% wydajnością kryształ chlorowodoru N'-(beta-hydroksyetylo)-piperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego, które po przekrystalizowaniu z alkoholu/eteru izopropylowego topnieją w temperaturze 165—166°C (rozkład).

Przykład XII. Maleinian N'-metylopiperazydu kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(3,4-dwuchlorofenylo)-propionowego

2 g N'-metylopiperazydu kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(3,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego rozpuszcza się w 100 ml metanolu i uwodornia się w temperaturze 60°C, pod ciśnieniem 100 atm w obecności niklu Raney'a jako katalizatora. Po zakończeniu absorbowania wodoru roztwór przesącza się, odparowuje, a pozostałość traktuje 2 n ługiem sodowym i eterem. Po przedestylowaniu uzyskuje się jako pozostałość N'-metylopiperazydu kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(3,4-dwuchlorofenylo)-propionowego, który przeprowadza się w jego maleinian przez zanie alkoholowego roztworu piperazydu kwasem maleinowym w eterze. Temperatura topnienia maleinianu wytworzonego z wydajnością 1,4 g, wynosi 143—144°C.

Przykład XIII. Piperazyd kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-propionowego

Roztwór 1,5 g bezwodnej piperazydy w 100 ml benzenu zadaje się 5 g kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-propionowego, przy czym wykryształizowuje sól. Następnie dodaje się mieszając roztwór 4,1 g dwucykloheksyloidiu w 20 ml benzenu i mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 75°C w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę przesącza się, z przesącza odpędza rozpuszczalnik i pozostałość ekstrahuje eterem. Po przemyciu roztworu eterowego wodą piperazyd ekstrahuje się 2 n kwasem octowym. Piperazyd uwalnia się ponownie przez zanie rozcieńczonym ługiem sodowym, ekstrahuje produkt eterem i przeprowadza w maleinian. Powstaje 1,5 g maleinianu piperazydu kwasu alfa, beta-bis-(4-chlorofenylo)-propionowego, o temperaturze topnienia 167—168°C.

Przykład XIV. N'-metylopiperazyd kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego

Ester metylowy kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego w ilości 8,4 g (wytwo-

rzony z chloru kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego i metanolu, przy czym chlorek kwasowy topnieje w temperaturze 147—149°C), ogrzewa się w zamkniętej rurze z 12 ml metylopiperazydy, w ciągu 12 godzin do temperatury 220°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody i wydzielony olej ekstrahuje octanem etylu, otrzymany ekstrakt przemywa wodą i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i przesącza celem oddzielenia nieprereagowanych produktów wyjściowych. Otrzymuje się 4 g N'-metylopiperazydu kwasu beta, beta, beta-trój-(4-chlorofenylo)-propionowego, o temperaturze topnienia 212—214°C.

Przykład XV. Chlorowodorek N'-metylopiperazydu kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(2,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego

6,6 g kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(2,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego i 2,04 g bezwodnika octowego rozpuszcza się w 30 ml benzenu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po odparowaniu w próżni pozostaje 6,6 g bezwodnika kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(2,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego pod postacią żółtego, lepkiego oleju.

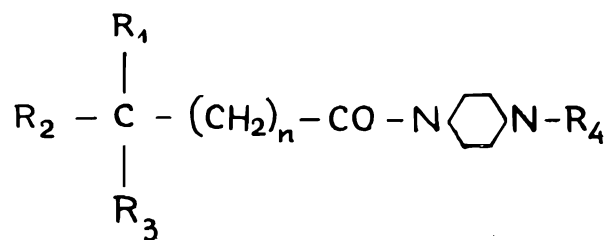
Bezwodnik ten rozpuszcza się ponownie w 50 ml benzenu i wkrapla roztwór 2,2 g N-metylopiperazydy w 10 ml benzenu, przy czym temperatura lekko się podnosi. Następnie ogrzewa się mieszaninę do wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym benzen oddestylowuje. Pozostałość zadaje się 2 n ługiem sodowym i octanem etylu i oddzieloną warstwę organiczną przemywa wodą. Rozpuszczalnik odpędza się, pozostałość, którą jest N'-metylopiperazyd kwasu alfa-(4-chlorofenylo)-beta-(2,4-dwuchlorofenylo)-akrylowego rozpuszcza się w acetonie i produkt przeprowadza w chlorowodorek przez dodanie alkoholowego roztworu kwasu chlorowodorowego. Chlorowodorek uzyskany w ilości 1 g topnieje w temperaturze 188—190°C (rozkład).

Zastrzeżenie patentowe

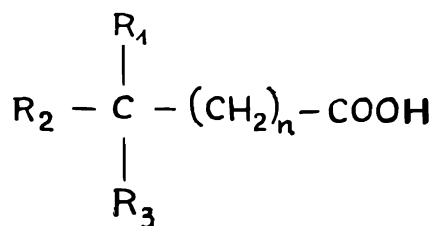
Sposób wytwarzania piperazydów kwasów karboksylowych, o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 0 lub 1, R₁ oznacza resztę chlorowocofenyłową, albo R₁ oznacza wodór gdy n = 1 lub n = 0, a R₂ oznacza resztę benzyłową ewentualnie podstawioną w rdzeniu fenyłowym atomami chlorowca i (lub) ewentualnie podstawioną w położeniu alfa niskocząsteczkową grupą alkilową, R₂ i R₃ niezależnie od siebie oznaczają resztę fenyłową ewentualnie podstawioną jednym lub kilku atomami chlorowca, albo resztę benzyłową ewentualnie podstawioną w pierścieniu benzenowym jednym lub kilku atomami chlorowca i (lub) ewentualnie podstawioną w położeniu alfa niskocząsteczkową grupą alkilową, R₁ i R₂ razem oznaczają resztę benzyldenową ewentualnie podstawioną jednym lub kilku atomami chlorowca, wreszcie R₄ oznacza wodór lub niskocząsteczkową ewentualnie jedno- lub wielopodstawioną grupę alkilową, cykloalkilową lub renyloalkilową, znamieny tym, że kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 2, w któ-

rym R_1 , R_2 i R_3 oraz n mają wyżej podane znaczenie, lub jego reaktywną pochodną wprowadza się w reakcję z piperazyną o ogólnym wzorze 3, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, produkt

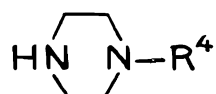
reakcji ewentualnie uwodornia się katalitycznie i (lub) alkuluje i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z farmaceutycznie dopuszczalnym kwasem.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3