



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 14.02.1969 (P. 131 724)

Pierwszeństwo: 23.02.1969 Wielka
Brytania

Opublikowano: 30.04.1974

Kl. 12p,6

MKP C07d 51/66

Współtwórcy wynalazku: Thomas Leigh, Alexander Henry Todd

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych piperazyny o cennych właściwościach terapeutycznych, np. antydepresyjnych u zwierząt ciepłokrwistych, co wykazano przez odwrócenie skutku działania rezerpiny powodującej duże obniżenie ciepłoty u myszy, a zatem są one użyteczne w leczeniu lub w profilaktyce chorób depresyjnych u ludzi. Ponadto niektóre ze związków wykazują działanie obniżające ciśnienie w centralnym systemie nerwowym u zwierząt ciepłokrwistych, jak to wykazano przez zmniejszenie odruchów na bodźce u myszy i dlatego związki te są korzystne w leczeniu niepokojów i stanów nerwicowych u ludzi.

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a X oznacza rodnik arylowy, ewentualnie z podstawnikiem ewentualnie w postaci ich addycyjnych soli kwasowych.

W powyższej definicji „pochodne piperazyny” należy również rozumieć ich postacie stereoizomeryczne oraz ich mieszaniny.

Jako odpowiedni rodnik R^1 wymienia się rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. rodnik metylowy.

Jako symbol X wymienia się np. rodnik fenylowy lub naftylowy ewentualnie z jednym lub kilkoma podstawnikami, np. atomami chlorowca, takimi jak atom fluoru, chloru, bromu lub jodu,

2

rodnikami alkilowymi, alkoksyłowymi lub tioalkilowymi, takimi jak rodnik alkilowy, alkoksyłowy i tioalkilowy, każdy o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, III-rzęd. butylowy, III-rzęd. amylowy, metoksyłowy, etoksyłowy, izopropoksyłowy, n-butoksyłowy, izobutoksyłowy i tiometylowy, rodnikami acylowymi takimi jak rodnik alkanoilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. rodnik acetyłowy, rodnikami hydroksyalkilowymi, takimi jak rodnik hydroksyalkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. rodnik hydroksymetyłowy lub 1-hydroksyetyłowy, rodnikami alkoksyalkilowymi, takimi jak rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla podstawiony rodnikiem alkoksyłowym o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. rodnik 1-metoksyetyłowy, rodnikami alkenylowymi lub alkenylooksyłowymi, takimi jak rodnik alkenylowy lub alkenylooksyłowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, np. rodnik allilowy lub alliloksyłowy, rodnikami aryłowymi, arylooksyłowymi lub aralkoksyłowymi, takimi jak rodnik aryłowy, arylooksyłowy lub aralkoksyłowy, każdy o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. rodnik fenylowy, fenoksyłowy lub benzylooksyłowy, rodnikami acyloaminowymi, takimi jak rodnik alkaniloaminowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, np. rodnik acetamidowy, rodnikami alkoksykarbonyłowymi, takimi jak rodnik alkoksykarbonyłowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, np.

rodnik metoksykarbonylowy lub etoksykarbonylowy lub rodnikami hydroksylowymi, aminowymi, karboksylowymi, metylenodwuoksyłowymi lub nitrowymi lub np. rodnikami alkilenowymi, takimi jak rodnik alkilenowy o 3 lub 4 atomach węgla, np. rodnik trójmetylenowy lub czterometylenowy, to znaczy takimi rodnikami, które łącznie z rodnikiem arylowym tworzą rodnik indanylowy lub czterowodoronaftyłowy, np. rodnik 4-indanyłowy, 5-indanyłowy, 5, 6, 7, 8-czterowodoro-1-naftyłowy lub 5, 6, 7, 8-czterowodoro-2-naftyłowy. Jako korzystne rodniki X wymienia się rodnik fenyłowy lub naftyłowy niepodstawione lub z pojedynczym podstawnikiem wyżej określonym.

Jako odpowiednie addycyjne sole kwasowe pochodnych piperazyny według wynalazku wymienia się, np. sole kwasów nieorganicznych lub organicznych, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany, szczawiany, mleczany, winiany, octany, salicylany, cytryniany, benzoesany, betanaftoesany, adypiniany, 1, 1-metylenodwu-(2-hydroksy-3-naftoesany), lub kwasowe sole addycyjne kwasowych żywic syntetycznych, np. sulfonowanych żywic polistyrenu.

Poszczególne nowe pochodne piperazyny według wynalazku podano w przykładach, przy czym jako szczególnie korzystne związki o działaniu obniżającym ciśnienie w centralnym systemie nerwowym wymienia się: 2-fenoksymetylo-, 2-(o-etoksyfenoksymetylo)-, 2-(m-metoksyfenoksymetylo)-, 2-(m-tolilooksymetylo)-, 2-(o-fenylofenoksymetylo)-, 2-(4-indanylooksymetylo)-, 2-(o-metoksykarbonylofenoksymetylo)-, 2-(o-n-propylofenoksymetylo)-, 2-(allilofenoksymetylo)- i 2-(o-tolilooksymetylo)- piperazyny i ich kwasowe sole addycyjne.

Jako najkorzystniejsze związki o działaniu uspokajającym zaburzenia nerwowe wymienia się: 2-fenoksymetylo-, 2-(o-etoksyfenoksymetylo)-, 2-(1-naftylooksymetylo)-, 2-(p-acetamidofenoksymetylo)-, 2-(o-metylotiofenoksymetylo)-, 2-o-acetylofenoksymetylo-, 2-(o-n-propylofenoksymetylo)-2-(m-aminofenoksymetylo)-, 2-(o-karboksyfenoksymetylo)-, 2-[o-(1-metoksyetylo)-fenoksymetylo] i 2-(o-tolilooksymetylo)- piperazyny oraz ich kwasowe sole addycyjne.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, o nie więcej niż 5 atomach węgla, X oznacza rodnik aryłowy, taki jak fenyłowy lub naftyłowy, ewentualnie podstawione jednym lub kilkoma podstawnikami, takimi jak atomem chlorowca, rodnikiem alkoksylowym, tioalkilowym, alkanoilowym i hydroksyalkilowym, każdy o nie więcej niż 5 atomach węgla, przy czym każdy podstawnik alkilowy ewentualnie jest podstawiony rodnikiem alkoksylowym o nie więcej niż 5 atomach węgla, alkenylowym, alkenylooksyłowym, alkanoilaminowym lub alkoksykarbonyłowym, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, ewentualnie rodnik fenyłowy lub naftyłowy podstawiony rodnikiem aryłowym, aryloksylowym lub aralkoksylowym, każdy o nie więcej niż 10 atomach węgla lub rodnikiem hydroksylowym, aminowym, karboksylowym, metylenodwuoksyłowym lub nitrowym lub rodnikiem

alkilenowym o 3 lub 4 atomach węgla ewentualnie w postaci ich addycyjnych soli kwasowych tych związków, polega na tym, że ze związku o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i X ma wyżej podane znaczenie, a R^2 oznacza rodnik α -aryloalkilowy lub z addycyjnej soli kwasowej tego związku, usuwa się rodnik α -aryloalkilowy przez hydrogenolizę lub przez poddanie związku wyjściowego o wzorze 2, w którym R^1 , R^2 i X mają wyżej podane znaczenie, reakcji z chloromrówczanem alkilu lub aryłu i następną hydrolizę otrzymanej pochodnej alkoksy- lub aryloksy- karbonyłowej.

Jako korzystny związek wyjściowy stosuje się związek o wzorze 2, w którym R^2 oznacza rodnik benzylowy, a R^1 i X mają wyżej podane znaczenie.

Proces hydrogenolizy prowadzi się za pomocą wodoru i palladu jako katalizatora, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, w temperaturze 20—25°C, pod ciśnieniem atmosferycznym lub podwyższonym nieprzekraczającym 100 atmosfer.

Jako chloromrówczan alkilu lub aryłu stosuje się korzystnie chloromrówczan metylu, etylu lub fenylu.

Proces reakcji związku o wzorze 2, w którym R^1 , R^2 i X mają wyżej podane znaczenie, z chloromrówczanem alkilu lub aryłu prowadzi się w środowisku benzenu w temperaturze wrzenia.

Proces hydrolizy otrzymanej pochodnej alkoksy- lub aryloksykarbonyłowej prowadzi się za pomocą roztworu wodnego, alkoholowego lub wodnoalkoholowego wodorotlenku metalu alkalicznego.

Jeżeli X oznacza rodnik aryłowy z podstawnikiem, na który niekorzystnie działają warunki redukcyjne hydrogenolizy, wówczas w celu utrzymania tego podstawnika należy zastosować warunki nieredukujące przez użycie do reakcji chloromrówczanu i następną hydrolizę. Oczywiście w sposobie według wynalazku podstawnik w rodniku aryłowym X może być również przetworzony w warunkach redukcyjnych, np. rodnik alkenylowy może być zredukowany do rodnika alkilowego, rodnik nitrowy do rodnika aminowego, a rodnik aralkilooksyłowy lub aralkilooksykarbonyłowy odpowiednio do rodnika hydroksylowego lub karboksylowego.

Oczywiście, że pochodne piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę zawierającą jako dalszy podstawnik grupę funkcyjną, mogą być przetwarzane w znany sposób w pochodne piperazyny o wzorze 1, w którym R^1 pozostaje bez zmiany, a X oznacza grupę zawierającą inny podstawnik.

Jeżeli np. grupę funkcyjną w grupie oznaczonej symbolem X stanowi rodnik alkanoilowy, wówczas rodnik ten może być zredukowany do odpowiedniego rodnika hydroksyalkilowego, np. przez redukcję borowodorkiem sodu, a w przypadku gdy w grupie o symbolu X występuje podstawnik α -hydroksyalkilowy, podstawnik ten może być zredukowany do odpowiedniego rodnika alkilowego, np. przez uwodornienie.

Produkt wyjściowy w powyższym procesie może być otrzymany przez poddanie reakcji po-

chodnej piperazyny o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chlorowca, np. atom chloru lub bromu lub jego kwasową sól addycyjną, ze związkiem o ogólnym wzorze X-OH, w którym X ma wyżej podane znaczenie, lub jego pochodną metalu, np. pochodną metalu, np. pochodną metalu alkalicznego, np. sodową. Reakcja może być przyspieszona lub zakończona przez ogrzewanie, np. w temperaturze 90–200°C i może przebiegać w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. N,N-dwumetyloformamidzie lub w środowisku nadmiaru reagenta o wzorze X-OH, użytego jako rozpuszczalnika.

Pochodne piperazyny stosowane jako półprodukty mogą być wytwarzane, sposobem opisanym w artykule Jucker i Rissi w *Helvetica Chimica Acta*, 1962, 43, 2363, przez poddanie reakcji dwuaminy o ogólnym wzorze $R^2NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NHR^2$, którym R^2 ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem dwuchlorowcowym o ogólnym wzorze $ZCH_2 \cdot CH_2 \cdot COR^3$, w którym Z ma znaczenie wyżej podane, a R^3 oznacza niższą grupę alkoksylową lub alkilową, np. grupę etoksylową lub metylową, a następnie przez redukcję za pomocą kompleksowego wodoru metalu np. wodoru glinolitowego lub borowodoru otrzymanej pochodnej 2-alkoksykarbonylo- lub 2-acylopiperazyny do odpowiedniej pochodnej 2-(alfahydroksyalkilo)-piperazyny i przetworzenie otrzymanego związku na odpowiednią pochodną 2-(α -chlorowcoalkilo)-piperazyny, np. za pomocą chlorku tionylu.

Pochodne piperazyny wytwarzane sposobem według wynalazku są cennymi substancjami czynnymi farmakologicznie i mogą być stosowane w kompozycjach farmaceutycznych np. w postaci nadającej się do stosowania doustnego lub pozajelitowego, w postaci tabletek, kapsulek, wodnych lub oleistych roztworów lub zawiesin, emulsji, nadających się do wstrzykiwania wodnych lub oleistych roztworów lub zawiesin lub proszków rozpraszalnych.

Farmaceutyczne kompozycje mogą zawierać również dodatkowo jeden lub więcej znanych środków leczniczych wybranych spośród czynników uspokajających nerwice, takich jak chloropromazyne, prochloroperazyne, trófluoperazyne i halo-peridol, środki usmierzające i uspokajające np. tlenek chlorodwuażepowy, ferobarbiton i acylobarbiton, środki lecznicze przeciwkonwulsyjne np. primidon i fenytoina, czynniki blokujące β -adrenergiczne, np. propranolol, środki lecznicze używane w chorobach Parkinsona np. benzoheksol i inne środki lecznicze przeciwdepresyjne, takie jak imipramina, desipramina amitriptylina, nortriptylina, środki lecznicze typu amfetaminy i środki hamujące monoaminooksydazę, takie jak fenelzyna i mebanazyna.

Korzystnie kompozycje farmaceutyczne do podawania doustnego mogą być stosowane w postaci jednostkowego dawkowania np. tabletki lub kapsułki, o zawartości 10–100 mg składnika czynnego.

Sposób według wynalazku objaśniają, nie ograniczając jego zakresu następujące przykłady:

Przykład I. Mieszaninę 46,5 g dwuchlorowodoru 1,4-dwubenzyl-2-fenoksymetylopiperazyny, 1500 ml etanolu i 33 g 5% palladu osadzonego na węglu drzewnym, jako katalizatora, podaje się mieszanii w ciągu 2 dni w temperaturze 20–25°C pod ciśnieniem 100 atmosfer wodoru. Po odsączeniu mieszaniny poreakcyjnej, przesącz odparowuje się do suchości i pozostałość krystalizuje się z etanolu, otrzymując dwuchlorowodorek 2-fenoksymetylopiperazyny o temperaturze topnienia 250°C.

Użyty jako produkt wyjściowy dwuchlorowodorek 1,4-dwubenzyl-2-fenoksymetylopiperazyny otrzymuje się w sposób następujący:

Do roztworu 54 g 1, 4-dwubenzyl-2-hydroksymetylopiperazyny w 160 ml czterochlorku węgla dodaje się w ciągu 15 minut, mieszając, roztwór 46 g chlorku tionylu w 160 ml czterochlorku węgla i ogrzewa w temperaturze 70°C w ciągu 1 godziny, po czym oziębia się do temperatury 0°C i dodaje 150 ml 50% roztworu wodnego wodorotlenku potasu. Warstwę czterochlorku węgla oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do suchości. Pozostałość krystalizuje się z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C w temperaturze – 20°C, otrzymując 1,4-dwubenzyl-2-chlorometylopiperazynę o temperaturze topnienia 52–55°C.

Do mieszaniny 500 g fenolu i 70 g fenolanu sodu dodaje się, mieszając, w temperaturze 90°C 43 g 1,4-dwubenzyl-2-chlorometylopiperazyny, ogrzewa do 150°C i w tej temperaturze, mieszając, utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w ciągu 12 godzin, po czym ochładza do temperatury 110°C i wlewa do 3 litrów wody. Wodną mieszaninę ekstrahuje się eterem, ekstrakt przemywa roztworem wodnego wodorotlenku sodu, suszy i odparowuje do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i dodaje eterowy roztwór chlorowodoru, aż do całkowitego wytrącenia osadu, po czym odsącza się i osad krystalizuje z etanolu, otrzymując dwuchlorowodorek 1,4-dwubenzyl-2-fenoksymetylopiperazyny o temperaturze topnienia 206°C.

Do roztworu 54 g 1,4-dwubenzyl-2-hydroksymetylopiperazyny w 160 ml czterochlorku węgla dodaje się, mieszając, w ciągu 15 minut roztwór 46 g chlorku tionylu w 160 ml czterochlorku węgla, i ogrzewa w temperaturze 70°C w ciągu 1 godziny, po czym oziębia do temperatury 0°C i wprowadza 150 ml 50% roztworu wodnego wodorotlenku potasu. Warstwę czterochlorku węgla oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do suchości. Pozostałość krystalizuje się z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C w temperaturze – 20°C, otrzymując 1,4-dwubenzyl-2-chlorometylopiperazynę o temperaturze topnienia 52–55°C.

Do 500 g fenolu i 70 g fenolanu sodu dodaje się, mieszając, w temperaturze 90°C 43 g 1,4-dwubenzyl-2-chlorometylopiperazyny, podgrzewa do 150°C i w tej temperaturze mieszając, utrzymuje się w ciągu 12 godzin, po czym ochładza się do 110°C i wlewa do 3 litrów wody. Wodną mieszaninę ekstrahuje się eterem i roztwór eterowy

przemywa roztworem wodnego wodorotlenku sodu, suszy i odparowuje do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i dodaje roztwór eterowy chlorowodoru, aż do całkowitego wytrącenia osadu, odsącza i osad krystalizuje się z etanolu, otrzymując dwuchlorowodorek 1,4-dwubenzyl-2-fenoksymetylopiperazyny o temperaturze topnienia 206°C.

Przykład II. Roztwór 4,1 g dwuchlorowodoru, 1,4-dwubenzyl-2-(o-etoksyfenoksymetylo)-piperazyny w 100 ml etanolu wytrząsa się z 0,5 g 5% palladu osadzonego na węglu drzewnym jako katalizatorem w atmosferze wodoru, pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze 20–25°C, aż do ustania absorpcji wodoru. Mieszaninę poreakcyjną przesącza się, przesącz odparowuje do suchości i pozostałość krystalizuje z mieszaniny metanolu i octanu etylu. Otrzymuje się półwodzian dwuchlorowodoru 2-(o-etoksyfenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 216–220°C.

Użyta jako produkt wyjściowy 1,4-dwubenzyl-2-(o-etoksyfenoksy)-piperazynę otrzymuje się w sposób następujący:

0,38 g sodu dodaje się do 10 ml o-etoksyfenolu w temperaturze 20–25°C, następnie mieszaninę podgrzewa się, aż do całkowitego rozpuszczenia się sodu, po czym po ochłodzeniu dodaje się 4,9 g 1,4-dwubenzyl-2-chlorometylopiperazyny i ogrzewa w temperaturze 200°C w ciągu 45 minut. Mieszaninę po ochłodzeniu wyklóca z octanem etylu i wodą, warstwę organiczną oddziela i przemysła ją dwukrotnie wodnym roztworem wodorotlenku sodu, a następnie wodą, po czym suszy się i odparowuje do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, a następnie zadaje roztworem chlorowodoru w eterze, aż do całkowitego wytrącenia osadu, który po odsączeniu krystalizuje się z mieszaniny metanolu z octanem etylu, otrzymując dwuchlorowodorek 1,4-dwubenzyl-2-(o-etoksyfenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 185–189°C.

Zastępując w powyższym procesie o-etoksyfenol równoważną ilością m-metoksyfenolu, otrzymuje się dwuchlorowodorek 2-(m-metoksyfenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 185–189°C.

Zastępując o-etoksyfenol równoważną ilością m-krezolu, otrzymuje się dwuchlorowodorek 2-(m-toliloksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 208–212°C.

Przykład III. Roztwór 2 g dwuchlorowodoru 1,4-dwubenzyl-2-(o-fenylofenoksymetylo)-piperazyny w mieszaninie 25 ml etanolu i 8 ml wody wytrząsa się z 1 g 5% palladu osadzonego na węglu drzewnym, jako katalizatorem w atmosferze wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze 20–25°C, aż do całkowitego zaabsorbowania wodoru. Mieszaninę przesącza się, przesącz odparowuje do suchości i pozostałość krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się półwodzian dwuchlorowodoru 2-(o-fenylofenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 279–281°C.

Użyty jako produkt wyjściowy dwuchlorowodorek 1,4-dwubenzyl-2-(o-fenylofenoksymetylo)-piperazyny otrzymuje się w sposób następujący:

1 g wodoru sodu w postaci 50% zawiesiny w oleju, dodaje się do roztworu 3,8 g o-fenylofenolu w 25 ml suchego dwumetyloformamidu, stale mieszając, w temperaturze 5–10°C, po czym podnosi się temperaturę do temperatury pokojowej i dodaje roztwór 6,4 g 1,4-dwubenzyl-2-chlorometylopiperazyny w 25 ml dwumetyloformamidu, a następnie ogrzewa się w temperaturze 140–150°C w ciągu 2 godzin, stale mieszając. Po ochłodzeniu, mieszaninę poreakcyjną przesącza się i przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z mieszaniną wody i eteru, warstwę eterową oddziela, przemysła 2 N roztworem wodorotlenku sodu, następnie wodą i suszy nad siarczanem sodu. Do suchego roztworu eterowego dodaje się roztwór eterowy chlorowodoru i przesącza. Wytrącony chlorowodorek maceruje się z acetonem, przesącza i krystalizuje z metanolu, otrzymując dwuchlorowodorek 1,4-dwubenzyl-2-(o-fenylofenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 233–234°C (rozkład).

Postępując w wyżej podany sposób, lecz zastępując o-fenylofenol odpowiednim fenolem, otrzymuje się związki podane w tablicy I.

Tablica I

Podstawnik arylooksyłowy	Sól	Temperatura topnienia (°C)
m-fenoksyfenoksyłowy	półwodzian dwuchlorowodoru	302–304 (rozkład)
1-naftylooksyłowy	półwodzian dwuchlorowodoru	305–306 (rozkład)
o-hidroksy fenoksyłowy *)	monohydrat dwuchlorowodoru	288–290
4-indanylooksyłowy	dwuchlorowodorek	300–302 (rozkład)
1,3-benzodioxo-5-ylooksyłowy	półwodzian dwuchlorowodoru	240–241 (rozkład)

*) jako produkt wyjściowy użyto dwuchlorowodoru 1,4-dwubenzyl-2-(o-benzyllooksyfenoksymetylo)-piperazyny.

Przykład IV. Proces opisany w przykładzie 2 zostaje powtórzony z tą różnicą, że jako materiał wyjściowy stosuje się odpowiedni dwuchlorowodorek 1,4-dwubenzyl-2-arylooksymetylopiperazyny zamiast dwuchlorowodoru 1,4-dwubenzyl-2-(o-etoksyfenoksymetylo)-piperazyny. Otrzymuje się związki podane w tablicy II.

Przykład V. Mieszanina 12,0 g jednoszczawianu 1,4-dwubenzyl-2-(m-nitrofenoksymetylo)-piperazyny, 2,54 g dwuwodzianu kwasu szczawowego, 8,0 g 5% palladu osadzonego na węglu, jako katalizatorze, 120 ml skażonego alkoholu etylowego-

Tablica II

Podstawnik arylooksyłowy	Sól	Temperatura topnienia (°C)
p-acetamidofenoksyłowy	seskwiszcawian	242 (rozkład)
o-acetylofenoksyłowy	półwodzian dwuchlorowodorek	166—169
o-metoksykarbonylofenoksyłowy	półwodzian dwuchlorowodorek	192—194
o-n-propylofenoksyłowy *)	dwuchlorowodorek	227—229
o-karboksyfenoksyłowy **)	dwuchlorowodorek	168—172
o-hydroksymetylofenoksyłowy	dwuchlorowodorek	180—182

*) jako produkt wyjściowy użyto dwuchlorowodorek 1,4-dwubenzyl-2-(o-allilofenoksymetylo)-piperazyny.

**) jako produkt wyjściowy użyto dwuchlorowodorek 1,4-dwubenzyl-2-(o-benzyllooksykarbonylofenoksymetylo)-piperazyny.

go i 80 ml wody, wytrząsa się z wodorem pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze 20—25°C, aż do ustania absorpcji wodoru. Mieszaninę przesącza się, przesącz odparowuje do suchości i pozostałość maceruje z metanolem i etanolem, a następnie stały produkt krystalizuje z mieszaniny etanolu z wodą. Otrzymuje się półwodzian seskwiszcawianu 2-(m-aminofenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 222—224°C (rozkład).

Przykład VI. Mieszaninę 3,6 g 1,4-dwubenzyl-2-(o-metylotiofenoksymetylo)-piperazyny, przygotowanej w znany sposób z dwuchlorowodoru, 100 ml benzenu i 15,75 g chloromrówczanu fenylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po odparowaniu benzenu dodaje się do pozostałości roztwór 25 g wodorotlenku potasu w 150 ml etanolu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 64 godzin, a następnie przesącza. Przesącz odparowuje się do suchości i pozostałość wyklóca mieszaniną octanu etylu z wodą. Warstwę octanu etylu oddziela się, ekstrahuje rozcieńczonym kwasem solnym, po czym kwaśny ekstrakt alkalizuje się i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt octanu etylu przemycza się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do suchości, po czym pozostałość rozpuszcza w eterze i dodaje roztwór chlorowodoru w eterze aż do całkowitego wytrącenia osadu. Osad po przesączeniu i wykrystalizowaniu z metanolu stanowi dwuchloro-

wodorek 2-(o-metylotiofenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 296—298°C.

W wyżej podany sposób, stosując jako produkt wyjściowy 1,4-dwubenzyl-2-(o-allilofenoksymetylo)-piperazynę zamiast 1,4-dwubenzyl-2-(o-metylotiofenoksymetylo)-piperazyny, otrzymuje się po krystalizacji z mieszaniny metanolu z eterem, półwodzian chlorowodoru 2-(o-allilofenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 248—250°C.

Stosując jako produkt wyjściowy 1,4-dwubenzyl-2-(m-nitrofenoksymetylo)-piperazynę zamiast 1,4-dwubenzyl-2-(o-metylotiofenoksymetylo)-piperazyny i wyodrębniając produkt w postaci soli kwasu szczawowego, otrzymuje się po krystalizacji z wodnego acetonu jednoszczawian 2-(m-nitrofenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 244—246°C (rozkład).

Stosując jako produkt wyjściowy 1,4-dwubenzyl-2-(m-chlorofenoksymetylo)-piperazynę zamiast 1,4-dwubenzyl-2-(o-metylotiofenoksymetylo)-piperazyny, otrzymuje się po krystalizacji z etanolu monowodzian dwuchlorowodoru 2-(m-chlorofenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 264—268°C (rozkład).

Użyte jako produkt wyjściowy 1,4-dwubenzyl-2-arylooksymetylopiperazyny w przypadkach III—VI mogą być wytwarzane w podobny sposób jak podano w przykładzie III, przy czym niektóre z nich określone temperaturami topnienia podano w Tablicy III.

Tablica III

Podstawnik arylooksyłowy	Sól	Temperatura topnienia (°C)
m-fenoksyfenoksyłowy	półwodzian dwuchlorowodoru	203—204
1-naftylooksyłowy	dwuchlorowodorek	232—234
o-benzyllooksyfenoksyłowy	dwuchlorowodorek	214—215
4-indanylooksyłowy	dwuchlorowodorek	227—228
o-acetylofenoksyłowy	dwuchlorowodorek	193—198
o-metoksykarbonylofenoksyłowy	dwuchlorowodorek	200—202
o-benzyllooksykarbonylofenoksyłowy	dwuchlorowodorek	164—168
1,3-benzodiokso-5-yloksyłowy	półwodzian dwuchlorowodoru	217—218 (rozkład)
m-nitrofenoksyłowy	jednoszczawian	171—175 (rozkład)
m-chlorofenoksyłowy	jednowodzian dwuszczawianu	170—172 (rozkład)

Przykład VII. 0,7 g borowodorku sodu dodaje się małymi porcjami do roztworu 0,8 g dwuchlorowodorku 2-(o-acetylofenoksymetylo)-piperazyny w 60 ml skażonego alkoholu etylowego, stale mieszając, a następnie utrzymuje się mieszaninę w temperaturze otoczenia w ciągu trzech godzin. Rozpuszczalnik usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wytrząsa wodą i chloroformem. Wodną warstwę ekstrahuje się dwukrotnie chloroformem i połączone roztwory chloroformowe przemywa wodą, suszy, po czym rozpuszczalnik usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość stanowiącą 2-(o-1-hydroksyetylofenoksymetylo)-piperazynę przetwarza się w znany sposób w chlorowodorek i krystalizuje z metanolu, otrzymując półwodzian dwuchlorowodorku 2-(o-metoksyetylofenoksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 215–220°C. Grupa metylowa w otrzymanym związku jest wprowadzona z metanolu użytego do krystalizacji.

Przykład VIII. Roztwór 1,5 g dwuchlorowodorku 2-(o-hydroksymetylofenoksymetylo)-piperazyny w 50 ml wodnego etanolu wytrząsa się z wodorem w obecności 30% palladu osadzonego na węglu drzewnym, jako katalizatorze, w temperaturze 20–25°C i pod ciśnieniem atmosferycznym, aż do zaabsorbowania wodoru w stosunku równoważnym molowo. Mieszaninę przesącza się, przesącz odparowuje do suchości i pozostałość krystalizuje z wodnego metanolu, otrzymując półwodzian dwuchlorowodorku 2-(o-tolilooksymetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 264–266°C.

Przykład IX. Roztwór 11,5 g jednego z racematów diastereoizomerycznych jednoszczawianu 1,4-dwubenzyl-2-alfa-fenoksyetylopiperazyny w 350 ml metanolu wytrząsa się z wodorem w obecności 5,0 g 5% palladu osadzonego na węglu, jako katalizatorze, w temperaturze 20–25°C i przy ciśnieniu atmosferycznym, aż do całkowitej absorpcji wodoru. Mieszaninę przesącza się, stałą pozostałość przemywa 1000 ml wrzącej wody i połączony metanолоwый przesącz z wodami płóczynymi zatęcza się do małej objętości, chłodzi i odsącza wytrącony osad. Po krystalizacji z wody otrzymuje się racemat diastereoizomeryczny jednoszczawianu 2-(alfa-fenoksyetylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 278–280°C (rozkład). Odpowiedni dwupikrynian ma temperaturę topnienia 245–250°C (rozkład).

Użyty jako produkt wyjściowy jednoszczawian 1,4 - dwubenzyl - 2 - alfafenoksyetylopiperazyny otrzymuje się w sposób następujący:

Roztwór 300 g 3,4-dwubromobutan-2-onu w 1300 ml benzenu wkrapla się w ciągu godziny do roztworu 329 g N,N-dwubenzyl-2-etylenodwuminy i 264 g trójetyloaminy w 900 ml benzenu, stale mieszając, w temperaturze 40°C. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, chłodzi i przesącza. Przesącz zadaje się węglem aktywowanym, przesącza, przesącz odparowuje do suchości i pozostałość rozpuszcza w lekkiej benzynie o temperaturze wrzenia 30–40°C. Roztwór

zadaje się węglem aktywowanym i przesącza, przesącz zatęcza do małej objętości, oziębia do temperatury 0°C i krystalizuje. Otrzymany osad po przesączeniu rekrystalizuje się z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 30–40°C, otrzymując racemiczną 2-acetylo-1,4-dwubenzylpiperazynę o temperaturze topnienia 52–55°C. Odpowiedni dwupikrynian ma temperaturę topnienia 172°C.

3,1 g borowodorku sodu dodaje się porcjami do roztworu 50,0 g racemicznej 2-acetylo-1,4-dwubenzylpiperazyny w 300 ml etanolu, utrzymując temperaturę 10°C, stale mieszając. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu jednej godziny w temperaturze 0°C, a następnie w temperaturze 20–25°C w ciągu 17 godzin, po czym oziębia do temperatury 10°C i dodaje 5 ml lodowatego kwasu octowego i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 100 ml wody i odpowiednią ilość 50% wodnego roztworu wodorotlenku potasu do uzyskania wartości pH mieszaniny 10, po czym mieszaninę ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakt suszy się i odparowuje do suchości, otrzymując mieszaninę racematów diastereoizomerycznych 1,4-dwubenzyl-2-alfahydroksyetylopiperazyny w postaci oleju, który określony jako dwupikrynian ma temperaturę topnienia 216–219°C.

Roztwór 50,0 g 1, 4, 2-alfahydroksyetylopiperazyny w 200 ml czterochlorku węgla wkrapla się, stale mieszając, do roztworu 48 g chlorku tionylu w 150 ml czterochlorku węgla, utrzymując temperaturę 0°C, po czym mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny, następnie oziębia do 0°C i dodaje 183 ml 17,5 l N roztworu wodorotlenku sodu, przesącza i osad przemywa czterochlorkiem węgla. Organiczną warstwę po przemyciu oddziela się, suszy nad siarczanem sodu, odparowuje do suchości i pozostałość krystalizuje z benzyny lekkiej o temperaturze wrzenia 30–40°C, otrzymując mieszaninę racematów diastereoizomerycznych 1,4-dwubenzyl-2-alfachloroetylopiperazyny o temperaturze topnienia 64–66°C.

Do zawiesiny 4,8 g 50% zawiesiny wodoru sodu w oleju mineralnym w 100 ml dwumetyloformamidu wkrapla się roztwór 9,4 g fenolu w 100 ml dwumetyloformamidu. Po zakończeniu reakcji dodaje się roztwór 32,9 g 1,4-dwubenzyl-2-alfachloroetylopiperazyny w 200 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, a następnie odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z wodą i octanem etylu, warstwę organiczną oddziela, przemywa wodą, suszy nad węglanem potasu i odparowuje do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w benzynie lekkiej o temperaturze wrzenia 30–40°C, dodaje węgla aktywowanego, przesącza i przesącz odparowuje do suchości, otrzymując mieszaninę racematów diastereoizomerycznych 1,4-dwubenzyl-2-alfa-fenoksyetylopiperazyny w postaci oleju.

Roztwór 33,0 g 1,4-dwubenzyl-2-alfafenoksyetylopiperazyny w 250 ml acetonu dodaje się do roztworu 13,2 g bezwodnego kwasu szczawiowego w 100 ml acetonu, zatęcza do małej objętości przez

odparowywanie pod zmniejszonym ciśnieniem i przesącza. Przesącz ponownie się zatęża i odsącza, po czym przesącz rozcieńcza się eterem i odsącza. Otrzymany produkt stały w ilości 37,0 g rozpuszcza się na gorąco w 385 ml skażonego alkoholu etylowego, a następnie ochładza się, dodaje 180 ml eteru i pozostawia do odstania w temperaturze 20—25°C w ciągu trzech godzin, po czym odsącza wytrącony osad. Otrzymuje się 19,5 g racematu diastereoizomerycznego jednoszczawianu 1,4-dwubenzylu-2-alfafenoksyetylopiperazyny o temperaturze topnienia 176—178°C (rozkład). Odpowiedni dwupikrynian ma temperaturę topnienia 218°C.

Ługi pokrystaliczne z ostatniej krystalizacji zatęża się i przesącza, otrzymując 14,2 g mieszaniny racematów diastereoizomerycznych szczawianu 1,4-dwubenzylu-2-alfafenoksyetylopiperazyny o temperaturze topnienia 125—140°C. (rozkład). Dwupikrynian mieszaniny racematów posiada temperaturę topnienia od 150—203°C (rozkład).

Przykład X. Mieszaninę racematów diastereoizomerycznych szczawianu 1,4-dwubenzylu-2-alfafenoksyetylopiperazyny poddaje się hydrogenolizie, w sposób jak podano w przykładzie IX. Po zakończeniu reakcji mieszaninę przesącza się, produkt stały przemywa wodą, a połączony przesącz i wody płóczne odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt stały przemywa się acetonem i zawiesza w metanolu, a następnie dodaje się 5% roztwór wodorotlenku potasu w metanolu, aż do uzyskania wartości pH mieszaniny 11—12. Mieszaninę przesącza się, przesącz odparowuje do suchości i pozostałość ekstrahuje lekką benzyną a temperaturze wrzenia 40—60°C, po czym ekstrakt odparowuje się do suchości, otrzymując mieszaninę racematów diastereoizomerycznych 2-alfafenoksyetylopiperazyny w postaci oleju.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, X oznacza rodnik arylowy, taki jak fenylowy lub naftylowy, ewentualnie

podstawione jednym lub kilkoma podstawnikami, takimi jak atomem chlorowca, rodnikiem alkoksylowym, tioalkilowym, alkanoilowym i hydroksyalkilowym, każdy o nie więcej niż 5 atomach węgla, przy czym każdy podstawnik alkilowy ewentualnie jest podstawiony rodnikiem alkoksylowym o nie więcej niż 5 atomach węgla, alkenylowym, alkenylooksylowym, alkaniloaminowym lub alkoksykarbonylowym, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, ewentualnie rodnik fenylowy lub naftylowy podstawiony rodnikiem arylowym, aryloksylowym lub aralkoksylowym, każdy o nie więcej niż 10 atomach węgla lub rodnikiem hydroksylowym, aminowym, karboksylowym, metylenodwuoksylowym lub nitrowym lub rodnikiem alkilenowym o 3 lub 4 atomach węgla ewentualnie w postaci ich addycyjnych soli kwasowych tych związków, **znamienny tym**, że ze związku o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ i X ma wyżej podane znaczenie, a R² oznacza rodnik α-aryloalkilowy lub z addycyjnej soli kwasowej tego związku, usuwa się rodnik α-aryloalkilowy przez hydrogenolizę lub przez poddanie związku wyjściowego o wzorze 2, w którym R¹, R² i X mają wyżej podane znaczenie reakcji z chloromrówczanem alkilu lub aryłu i następną hydrolizę otrzymanej pochodnej alkoxy — lub aryloksykarbonylowej.

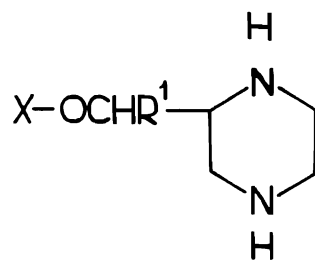
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się związek o wzorze 2, w którym R² oznacza rodnik benzylowy a R¹ i X mają znaczenie podane w zastrz. 1.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że proces hydrogenolizy prowadzi się za pomocą wodoru i palladu jako katalizatora, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, w temperaturze 20—25°C, pod ciśnieniem atmosferycznym lub podwyższonym, nieprzekraczającym 100 atmosfer.

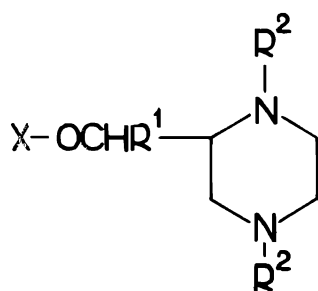
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako chloromrówczan alkilu lub aryłu stosuje się chloromrówczan metylu, etylu lub fenylu.

5. Sposób według zastrz. 1 i 4, **znamienny tym**, że reakcję z chloromrówczanem prowadzi się w środowisku benzenu, w temperaturze wrzenia.

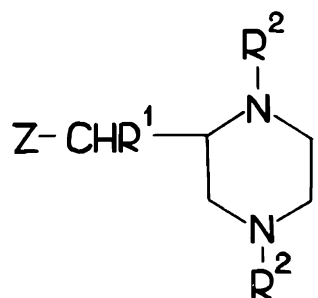
6. Sposób według zastrz. 1-5 **znamienny tym**, że reakcję hydrolizy prowadzi się za pomocą roztworu wodnego, alkoholowego lub wodnoalkoholowego wodorotlenku metalu alkalicznego.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3