

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 12.II.1966 (P 112 933)

Pierwszeństwo: 20.II.1965 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 20.II.1971

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d, 99/10

UKD

Właściciel patentu: E. Merck Aktiengesellschaft, Darmstadt (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania 1-aralkilo-4-(tiazolilo-2)-piperazyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-aralkilo-4-(tiazolilo-2)-piperazyn o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, A oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 1—6 atomach węgla, a Ar oznacza grupę 3,4-metylenodwuoksyfenylową lub 3,4-etylenodwuoksyfenylową. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania addycyjnych soli związków o wzorze 1 z kwasami.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości lecznicze, a mianowicie obniżają ciśnienie krwi, a poza tym działają uspokajająco na centralny układ nerwowy. Badania przeprowadzone na psach uspionych narkotykiem i na psach nie uspionych wykazały na przykład, że 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propan podany dożylnie powoduje tak samo duże obniżenie ciśnienia krwi, jak znany siarczan 2-(ośmiowodorozocynilo-1)-etyloguanidyny podany w dawce dwudziestokrotnie większej, a przy tym wpływa tylko nieznacznie na inne czynności układu krążenia i jest dobrze znoszony. Zaobserwowano również dobre działanie takich związków jak 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-etan, 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-butan, 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-4-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-butan

2

i 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-pentan.

Zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze $Ar-A-X$, w którym Ar i A mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru, bromu lub jodu albo grupę wodorotlenową, alkilosulfonyloksylową o 1—6 atomach węgla lub arylosulfonyloksylową o 6—10 atomach węgla, poddaje się reakcji z (tiazolilo-2)-piperazyną o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, lub aralkilopiperazyną o ogólnym wzorze 3, w którym Ar i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną tiazolu o ogólnym wzorze 4, w którym X i R^1 mają wyżej podane znaczenie, albo aralkiloaminę o ogólnym wzorze $Ar-A-NH_2$, w którym Ar i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną aminotiazolu o ogólnym wzorze 5, w którym R^1 i X mają wyżej podane znaczenie, przy czym obie grupy X razem mogą poza tym oznaczać atom tlenu, albo nitryl o ogólnym wzorze 6, w którym R^1 i Ar mają wyżej podane znaczenie, a n oznacza liczbę całkowitą 0—4, poddaje się reakcji ze związkiem organometalicznym o ogólnym wzorze R^2-M , w którym M oznacza atom metalu alkalicznego, korzystnie litu, albo grupę o wzorze MgY , w którym Y oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R^2 oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, przy czym suma n we wzorze 6 i liczba atomów węgla w grupie R^2 nie

powinna być większa niż 5, albo związek o ogólnym wzorze 1, w którym Ar, A i R¹ mają wyżej podane znaczenie i w którym poza tym zamiast jednej grupy CH₂ znajduje się grupa CO, traktuje się środkami oddającymi wodór, lub też tiomocznik o ogólnym wzorze 7, w którym Ar i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem karbonylowym o ogólnym wzorze 8, w którym R¹ i X mają wyżej podane znaczenie. Otrzymany związek o wzorze 1 traktuje się ewentualnie kwasem w celu otrzymania dopuszczalnej w lecznictwie soli addycyjnej lub też z soli addycyjnej związku o wzorze 1 z kwasem uwalnia się zasadę o wzorze 1.

W podanych wyżej wzorach symbol R¹ jako rodnik alkilowy oznacza rodnik metylowy lub etylowy, A oznacza korzystnie grupy takie jak: —CH₂—, —CH₂CH₂—, —CH(CH₃)—, —CH₂CH₂CH₂—, —CH(CH₃)CH₂—, —CH₂CH(CH₃)—, —CH(C₂H₅)—, —CH₂CH₂CH₂CH₂—, —CH(CH₃)CH₂CH₂—, —CH₂CH(CH₃)CH₂—, —(CH₂)₅—, —(CH₂)₆—, jak również —CH(C₂H₅)CH₂—, —CH₂CH(C₂H₅)—, —CH(n-C₃H₇)—, —CH(izo-C₃H₇)—, —CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂—, —CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂—, —CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂—, —CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)—, —CH(C₂H₅)CH₂CH₂—, —CH₂CH(C₂H₅)CH₂—, —CH₂CH₂CH(C₂H₅)—, —CH(n-C₃H₇)CH₂—, —CH₂CH(n-C₃H₇)—, —CH(izo-C₃H₇)CH₂—, —CH₂CH(izo-C₃H₇)—, —CH(n-C₄H₉)—, —CH(izo-C₄H₉)—, —CH(II-rzęd.C₄H₉)—, —CH(III-rzęd.C₄H₉)—, —CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂—, —CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂—, —CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂—, —CH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)—.

X oprócz atomów chloru, bromu lub jodu albo grupy wodorotlenowej oznacza korzystnie grupę metanoosulfonyloksylową lub p-toluenosulfonyloksylową.

Jako związki wyjściowe o wzorze Ar—A—X stosuje się zwłaszcza pochodne 3,4-metylenodwuo-
ksyfenylo-etylu, bromek 2-(3,4-metylenodwuo-
ksyfenylo)-propylu-(2), bromek 1-(3,4-metylenodwuo-
ksyfenylo)-butylu-(2), bromek 1-(3,4-metylenodwuo-
ksyfenylo)-pentylu-(2), bromek 3-(3,4-metylenodwuo-
ksyfenylo)-propylu, bromek 2-(3,4-etylenodwuo-
ksyfenylo)-etylu, bromek 1-(3,4-etylenodwuo-
ksyfenylo)-propylu-(2), bromek 1-(3,4-etylenodwuo-
ksyfenylo)-butylu-(2), bromek 1-(3,4-etylenodwuo-
ksyfenylo)-pentylu-(2) i bromek 3-(3,4-etylenodwuo-
ksyfenylo)-propylu. Zamiast bromków można także zasto-
sować odpowiednie chlorki, jodki lub alkohole, a
także ich estry, zwłaszcza metano- i p-toluenosul-
fonylany.

Jako związki o wzorze 2 stosuje się na przykład piperazyny, takie jak N-tiazolilo-(2)-piperazyna i N-(4-metylotiazolilo-(2)-piperazyna.

Piperazyiny o wzorze 1 mające łańcuch prosty otrzymuje się korzystnie na drodze reakcji związków o wzorze $\text{Ar}-\text{A}-\text{X}$ z (tiazolilo-2)-piperazyinami o wzorze 2. Związki o wzorze $\text{Ar}-\text{A}-\text{X}$ są przeważnie znane lub można je łatwo wytwarzać znanymi sposobami. Pierwszorzędowe alkohole o wzorze $\text{Ar}-\text{A}-\text{X}$, w którym X oznacza grupę wo-

dorotlenową, otrzymuje się przez redukcję odpowiednich kwasów karboksylowych lub ich estrów, zaś drugorzędowe i trzeciorzędowe z odpowiednich ketonów przez redukcję lub reakcję ze związkami metaloorganicznymi. Potraktowanie chlorkiem tynylu, bromowodorem, trójbromkiem fosforu lub podobnymi chlorowcozwiązkami daje odpowiednie halogenki o wzorze $\text{Ar}-\text{A}-\text{X}$, w którym X oznacza atom chloru lub bromu. Odpowiednie związki jodowe otrzymuje się np. przez działanie jodkiem potasu na estry kwasu p-toluenosulfonowego. Związki sulfonyloksylowe otrzymuje się z alkoholi $\text{Ar}-\text{A}-\text{OH}$ przez reakcję z odpowiednimi chlorkami kwasowymi. Piperazyny o wzorze 2 otrzymuje się przez reakcję 2-aminotiazoli z dwuetanoloaminą, morfoliną lub bis-(2-chloroetylo)-aminą, albo też z piperazyn i pochodnych tiazolowych o wzorze 4, przede wszystkim z 2-chloro- lub 2-bromotiazoli.

Reakcja związków o wzorze Ar—A—X ze związkami o wzorze 2 przebiega podobnie do znanych reakcji alkilowania amin. Reakcję tę prowadzi się bez rozpuszczalnika, stapiając ze sobą składniki, ewentualnie w zatopionej rurze lub w autoklawie, ewentualnie także w obecności obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen, ksylen, aceton, butanon lub innych ketonów, metanolu, etanolu lub innych alkoholi, czterowodorofuranu lub dioksanu, ewentualnie także w mieszaninach takich rozpuszczalników lub w mieszaninie z wodą. Korzystny jest dodatek środka wiążącego kwas, np. wodorotlenku, węglanu, kwaśnego węglanu lub innej soli słabego kwasu i metalu alkalicznego lub metali ziem alkalicznych, przede wszystkim potasu, sodu lub wapnia, albo dodatek organicznej zasady, takiej jak trójetyloamina, dwumetyloamina, piperydyna lub chinolina, albo nadmiaru pochodnej piperazyny o wzorze 2. W zależności od warunków reakcja trwa od kilku minut do 14 dni, temperatura reakcji wynosi 0—200°C, zwykle 100—130°C. Jeżeli proces prowadzi się bez rozpuszczalnika w temperaturze około 120°C, to reakcja dobiega końca w ciągu 1/2—2 godzin. Przy zastosowaniu rozpuszczalników, w celu otrzymania dobrej wydajności trzeba niekiedy stosować ogrzewanie w ciągu 12—24 godzin.

Związki o wzorze 1 wytwarza się również przez reakcję aralkilopiperazyny o wzorze 3 z pochodną tiazolową o wzorze 4.

Aralkilopiperazyny o wzorze 3 otrzymuje się przez reakcję halogenków aralkiliu o wzorze $\text{Ar}-\text{A}-\text{X}$ z 1-benzylpiperazyną i następne redukcyjne usunięcie grupy benzylowej lub przez reakcję aralkiloamin o wzorze 3 z dwuetanoloaminą, morfoliną lub bis-(2-chloroetylo)-aminą. Korzystnie stosuje się aralkilopiperazyny o wzorze 3, takie jak 2-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-etylopiperazyna, 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propylo-(2)-piperazyna, 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-butylo-(2)-piperazyna, 2-(3,4-etylenodwuoksyfenilo)-etylopiperazyna, 1-(3,4-etylenodwuoksyfenilo)-propylo-(2)-piperazyna, 1-(3,4-etylenodwuoksyfenilo)-butylo-(2)-piperazyna i 3-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propylopiperazyna.

Pochodne tiazolowe o wzorze 4 są znane albo też można je łatwo otrzymać według znanych

metod syntezy 2-chlorowcotiazoli. Reakcja związków o wzorze 3 i 4 następuje według wspomnianych wyżej metod alkilowania przy atomie azotu.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się również przez budowę pierścienia piperazynowego w odpowiednich produktach wyjściowych. Na przykład aralkilaminy o wzorze $\text{Ar}-\text{A}-\text{NH}_2$, otrzymane przez reakcję związków o wzorze $\text{Ar}-\text{A}-\text{X}$ z ftalimidem potasowym lub też przez redukcję odpowiednich nitryli, można poddać reakcji ze związkami o wzorze 5, wytworzonymi przez reakcję 2-chlorowcotiazoli o wzorze 4 z dwuetanoloaminą lub reakcję 2-aminotiazoli z tlenkiem etylenu i następnie przeprowadzenie grup wodorotlenowych w atomy chlorowca, na przykład przez reakcję z chlorkiem tionylu.

Jako substraty dla tych reakcji stosuje się związki o wzorze $\text{Ar}-\text{A}-\text{NH}_2$, takie jak 2-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-etyloamina, 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propylo-(2 lub 3)-amina, 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-butylo-(2)-amina, 2-(3,4-etylenodwuoksyfenilo)-etyloamina, 1-(3,4-etylenodwuoksyfenilo)-propylo-(2)-amina, 1-(3,4-etylenodwuoksyfenilo)-butylo-(2)-amina, oraz związki o wzorze 5, takie jak 2-[bis-(2-chloroetylo)-amino]- i 2-[bis-(2-bromoetylo)-amino]-tiazol i jego 4- lub 5-metylo, 5-chloro- i 4-metylo-5-chloro-pochodne, 2-[bis-(2-chloroetylo)-amino]- i 2-[bis-(2-bromoetylo)-amino]-benzotiazol, N-(4-metylo-tiazolilo-2)-morfolina i N-(4,5-dwumetylo-tiazolilo-2)-morfolina.

Reakcja nitryli o wzorze 6 ze związkami metaloorganicznymi o wzorze R^2-M , korzystnie ze związkami Grignarda o wzorze $\text{R}^2-\text{M}-\text{Y}$ lub reakcja związków metaloorganicznych o wzorze $\text{Ar}-(\text{CmH}_{2m})-\text{M}$, korzystnie związków Grignarda o wzorze $\text{Ar}-(\text{CmH}_{2m})-\text{MgY}$, z nitrylami o wzorze 7, prowadzi także do otrzymania związków o wzorze 1. Nitryle o wzorze 6 otrzymuje się z odpowiednich aldehydów o wzorze $\text{Ar}-(\text{CnH}_{2n})-\text{CHO}$ przez przeprowadzenie w związek wodorosiarczynowy i następnie reakcję z N-tiazolilo-2-piperazyną o wzorze 2 i z cyjankiem metalu alkalicznego, korzystnie cyjankiem potasu.

Jako związki wyjściowe o wzorze 6 stosuje się przede wszystkim związki takie jak (3,4-metylenodwuoksyfenilo) - cyjano - [N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-metan, 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-cyjano-2-[N'-(tiazolilo-2)-piperazyno]-etan, 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-cyjano-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-etan, 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-3-cyjano-3-[N'-(tiazolilo-2) - piperazyno]-propan, 1-(3,4-etylenodwuoksyfenilo)-2-cyjano-2-[N'-(tiazolilo-2)-piperazyno]-etan, 1-(3,4-etylenodwuoksyfenilo) - 2-cyjano-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-etan, 1-(3,4-etylenodwuoksyfenilo)-3-cyjano-3-[N'-(tiazolilo-2)-piperazyno]-propan, 1-(3,4-etylenodwuoksyfenilo)-3-cyjano-3-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propan i 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo) - 3-cyjano-3-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propan.

Odpowiednimi związkami metaloorganicznymi o wzorze R^2-M są przede wszystkim związki takie jak jodek metylomagnezowy, chlorek-, bromek- i jodek etylomagnezowy, chlorek-, bromek- i jodek n-propylomagnezowy, chlorek-, bromek- i jodek

izopropylomagnezowy, chlorek-, bromek- i jodek n-butylomagnezowy, dalej metylo-, etylo-, n-propylo-, izopropylo- i n-butylolito.

Reakcję nitryli o wzorze 6 lub 7 ze związkami metaloorganicznymi o wzorze R^2-M lub $\text{Ar}-(\text{CmH}_{2m})-\text{M}$ prowadzi się zwykle w ten sposób, że nitryl w roztworze lub w postaci stałej dodaje się powoli, ewentualnie ochładzając, do roztworu związku metaloorganicznego, a następnie otrzymaną mieszaninę ogrzewa się lub utrzymuje w stanie wrzenia aż do ukończenia reakcji. Jako rozpuszczalniki stosuje się przede wszystkim eter dwuetylowy, eter dwuizopropylowy lub czterowodorofuran, a także anizol, eter dwubenzylowy, dioksan, benzen, toluen lub chlorek metylenu oraz etery wyższe lub węglowodory jak również mieszaniny tych rozpuszczalników. W pewnych przypadkach zaleca się dodawanie nieorganicznych soli, takich jak bromek magnezowy lub chlorek miedziawy. Czas trwania reakcji i temperatura nie mają decydującego znaczenia dla przebiegu procesu, ale przeważnie reakcję prowadzi się w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika, przy czym reakcja dobiega końca po 1/2—48 godzinach, a zwłaszcza po 4—6 godzinach ogrzewania od wrzenia. Dalsza przeróbka odbywa się w znany sposób przez hydrolizę mieszaniny, na przykład wodą, rozcieńczonymi kwasami lub roztworem chlorku amonowego i następnie wyodrębnienie zasad lub ich soli.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się również stosując jako produkt wyjściowy związek o wzorze 1, w którym zamiast grupy CH_2 znajduje się grupa CO. Produkt ten traktuje się środkami oddającymi wodór. Można np. tiazolilo-2-piperazyny o wzorze 2 poddawać reakcji z chlorkami kwasu dwuwodorocynamonowego i w otrzymanych amidach redukować następnie grupę karbonylową kompleksowymi wodorokami, takimi jak wodorek glinowolityowy. Reakcję z wodorokiem glinowolityowym prowadzi się korzystnie w eterze, czterowodorofuranie lub w eterze dwu-n-butylowym, w temperaturze wrzenia. Czasami korzystnie jest ekstrahować trudno rozpuszczalne substancje wyjściowe w sposób ciągły wrzącym rozpuszczalnikiem. Zasadniczo reakcję tę można prowadzić znanymi sposobami.

Jako katalizatory dla katalitycznego uwodorniania stosuje się na przykład katalizatory z metali szlachetnych lub katalizator niklowy i kobaltowy. Katalizatory z metali szlachetnych mogą być osadzone na nośnikach, np. pallad na węglu, na węglanie wapniowym lub węglanie strontowym lub też stosuje się je jako katalizatory tlenkowe, na przykład tlenek platyny lub jako silnie rozdzielone katalizatory metaliczne. Katalizator niklowy lub kobaltowy stosuje się korzystnie jako metale Raneya, a nikiel osadza się na ziemi okrzemkowej lub na pumeksie jako nośnikach. Uwodornianie prowadzi się w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem albo też w temperaturze podwyższonej i/lub pod zwiększonym ciśnieniem. Uwodornianie korzystnie prowadzi się pod ciśnieniem 1—100 atmosfer. i w temperaturze od -80 do $+150^\circ\text{C}$, zwłaszcza w temperaturze od pokojowej do 100°C .

Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika, takiego jak woda, metanol, etanol, izopropanol, n-butanol, octan etylu, dioksan, kwas octowy lub czterowodorofuran. Można stosować także mieszaniny tych rozpuszczalników. Do uwodorniania można stosować wolne zasady lub odpowiednie sole, na przykład chlorowodorki. Warunki uwodorniania należy tak dobrać, aby nie nastąpiło przy tym także naruszenie pierścienia fenyloвого lub tiazolowego. Dlatego też przy uwodornianiu wielokrotnych wiązań korzystnie stosuje się normalne ciśnienie i po wchłonięciu obliczonej ilości wodoru przerywa uwodornianie.

Reakcję tiomoczników o wzorze 7 ze związkami karbonyłowymi o wzorze 8, przede wszystkim z α -chlorowocoketonami, prowadzi się znanymi sposobami. Tiomoczniki o wzorze 7 otrzymuje się na przykład przez reakcję aralkilopiperazyny o wzorze 3 z nitromocznikiem i następnie reakcję amidu kwasu piperazyno-karboksyłowego z pięciosiarczkiem fosforu. Związki karbonyłowe o wzorze 8 są z reguły znane. Jako substancje wyjściowe stosuje się korzystnie 1-[2-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-etylo]-4-tiokarboksamido-piperazynę, 1-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propylo]-2-4-(tiokarboksamido)-piperazynę, 1-[3-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propylo]-4-tiokarboksamido-piperazynę, 1-[4-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-butylo]-4-(tiokarboksamido)-piperazynę i 1-[2-(3,4-etylenodwuoksyfenilo)-etylo]-4-(tiokarboksamido)-piperazynę.

Odpowiednimi wyjściowymi substancjami o wzorze 8 są na przykład chloroaceton lub bromoaceton, 3-chlorobutanon-(2) lub 3-bromobutanon-(2), aldehyd chlorooctowy lub bromooctowy, albo związki, z których te aldehydy w toku reakcji powstają, np. acetale lub etery 1,2-dwuchlorowocetylowe.

Otrzymane wymienionymi metodami związki o wzorze 1 wyosobnia się znanymi sposobami, na przykład przez ekstrakcję mieszanin reakcyjnych i oczyszcza przez destylację lub krystalizację zasad lub ich soli, zwłaszcza chlorowodorków. Do wyosobniania i oczyszczania można stosować także metody chromatograficzne.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 można przeprowadzić w zwykły sposób w odpowiednie sole addycyjne z kwasami tworzącymi sole fizjologicznie nieszkodliwe. W tym celu stosuje się organiczne kwasy, na przykład alifatyczne, alicykliczne, aralifatyczne aromatyczne lub heterocykliczne jedno- lub wielozasadowe kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, piwalinowy, dwuetylooctowy, szczawiowy, malonowy, bursztynowy, pimelinowy, fumarowy, maleinowy, mlekowy, winowy, jabłkowy, kwasy aminokarboksylowe, kwas sulfaminowy, benzoesowy, salicyłowy, fenylopropionowy, cytrynowy, glikonowy, askorbinowy, izonikotynowy, metanosulfonowy, etanodwusulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, p-toluenosulfonowy, naftaleno-jedno- i dwusulfonowy, siarkowy, azotowy chlorowocokwasy jak kwas chlorowodorowy lub bromowodorowy, albo kwasy fosforowe, takie jak kwasy ortofosforowe. Wolne zasady o

wzorze 1 wytwarza się ewentualnie z ich soli przez potraktowanie mocnymi zasadami, takimi jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, węglan sodowy lub potasowy.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się na przykład następujące związki i ich sole addycyjne z kwasami: związki o wzorze 9, w którym R^1 i Ar mają wyżej podane znaczenie, a A^1 oznacza rodnik alkilenowy o 1—4 atomach węgla, związki o wzorze 10, w którym Ar i A mają wyżej podane znaczenie, związki o wzorze 11, w którym A^1 i R^1 mają wyżej podane znaczenie i związki o wzorze 12, w którym A^1 ma wyżej podane znaczenie.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się w postaci mieszanin ze znanymi nośnikami. Jako nośniki wchodzi w rachubę substancje organiczne lub nieorganiczne, które nadają się do stosowania pozajelitowego, dojelitowego i miejscowego, a nie reagują z nowymi związkami, takie jak na przykład soda, oleje roślinne, poliglikole etylenowe, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezowy, talk, wazelina, cholesteryna itd. Do stosowania pozajelitowego służą zwłaszcza roztwory, przede wszystkim roztwory oleiste lub wodne, a także zawiesiny, emulsje lub wszczerpy. Do podawania dojelitowego można stosować tabletki lub drażetki, a do stosowania miejscowego — maście lub kremy, ewentualnie wyjałowione i/lub zawierające dodatkowo środki pomocnicze, takie jak środki konserwujące, utrwalające lub zwilżające, albo sole wpływające na ciśnienie osmotyczne lub też substancje buforowe. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się korzystnie w ilości 0,1—50 mg jako dawkę jednostkową. Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Z 3,5 g magnezu i 21 g jodku metylu w 80 ml absolutnego eteru wytwarza się związek Grignarda, do którego dodaje się mieszając roztwór 10 g 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-2-cyanoetanu (temperatura topnienia 114—115°C) w 120 ml absolutnego czterowodorofuranu i następnie mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę traktuje się kwasem solnym i przerabia dalej w znany sposób. Otrzymałą surową zasadę (9,9 g) oczyszcza się w postaci chlorowodorku. Otrzymany dwuchlorowodorek 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propanu topnieje w temperaturze 238—240°C.

W analogiczny sposób przez reakcję z bromkiem etylomagnezowym otrzymuje się dwuchlorowodorek 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-butanu o temperaturze topnienia 236—238°C, z bromkiem n-propylomagnezowym — dwuchlorowodorek 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-pentanu o temperaturze topnienia 204—206°C; z nitylu kwasu 3,4-metylenodwuoksyfenilo-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-octowego o temperaturze topnienia 133—135°C otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-1-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-etan o temperaturze wrzenia 236—239°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg i dwuchlorowo-

dorek tej zasady o temperaturze topnienia 256—258°C (z rozkładem); z 1-(3,4-etylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-2-cyanoetanu o temperaturze topnienia 141—143°C otrzymuje się dwuchlorowodorek 1-(3,4-etylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-popranu o temperaturze topnienia 246—250°C (z rozkładem) i dwuchlorowodorek 1-(3,4-etylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-butanu o temperaturze topnienia 220—224°C (z rozkładem);

z 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-3-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-3-cyjanopropanu otrzymanego w postaci oleju ze związku addycyjnego aldehydu 3-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)propionowego z kwaśnym siarczynem, N-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyny i cyjanku potasowego, otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-3-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-butan o temperaturze wrzenia 215—218°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg i dwuchlorowodorek tej zasady o temperaturze topnienia 222—224°C;

z 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-4-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-4-cyjanobutanu o temperaturze topnienia 85—87°C otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-4-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-pentan o temperaturze wrzenia 225—230°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg i dwusiarczan o temperaturze topnienia 169—172°C (z rozkładem);

z 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-2-cyjanopropanu o temperaturze topnienia 138—140°C otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-metylo-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propan o temperaturze topnienia 95—96°C, dwusiarczan tej zasady o temperaturze topnienia 208—209°C (z rozkładem) oraz 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-metylo[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-butan o temperaturze wrzenia 223—228°C pod ciśnieniem 0,3 mm Hg i dwusiarczan tej zasady o temperaturze topnienia 216—218°C (z rozkładem).

Przykład II. 9,2 g chlorku 3,4-metylenodwuoksyfenyloetylowego i 18,3 g N-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyny ogrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury 120—130°C. Po ochłodzeniu rozciera się z rozcieńczonym wodnym amoniakiem, ekstrahuje benzenem i pozostałość uwalnia pod silnie obniżonym ciśnieniem od nadmiaru wyjściowej piperazyny. Pozostałość przekształca się z eteru, otrzymując 11 g 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-etanu o temperaturze topnienia 83°C. Dwuchlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 258—260°C.

W analogiczny sposób z chlorku metylenodwuoksybenzylu otrzymuje się dwuchlorowodorek (3,4-metylenodwuoksyfenylo)-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-metanu o temperaturze topnienia 257—259°C;

z 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-3-chloropropanu o temperaturze wrzenia 154—156°C pod ciśnieniem 12 mm Hg otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-3-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propan o temperaturze wrzenia 220—223°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg i dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 221—223°C;

z 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-bromopropanu otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-N-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propan, którego dwuchlorowodorek ma temperaturę topnienia 238—240°C;

z chlorku 3,4-etylenodwuoksyfenyloetylowego otrzymuje się 1-(3,4-etylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-etan o temperaturze wrzenia 229—233°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg, dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 282—284°C (z rozkładem);

z 1-(3,4-etylenodwuoksyfenylo)-3-chloropropanu otrzymuje się 1-(3,4-etylenodwuoksyfenylo)-3-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-etan o temperaturze wrzenia 230—235°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg i dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 223—225°C;

z 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-4-chlorobutanu o temperaturze wrzenia 112—114°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-4-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-butan o temperaturze wrzenia 212—216°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg i dwuchlorowodorek tego związku o temperaturze topnienia 230—232°C;

z 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-5-chloropentanu o temperaturze wrzenia 180—185°C pod ciśnieniem 12 mm Hg otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-5-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-pentan o temperaturze wrzenia 220—224°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg i uwodniony dwuchlorowodorek o podwójnej temperaturze topnienia 130°C (utrata wody krystalizacyjnej) i 194—197°C;

z 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-6-chloroheksanu (temperatura wrzenia 145—150°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-6-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-heksan o temperaturze wrzenia 223—226°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg i uwodniony chlorowodorek tego związku o temperaturze topnienia 194—197°C oraz dwusiarczan o temperaturze topnienia 167—170°C.

Przykład III. 35,6 g 3,4-metylenodwuoksyfenyloacetanu i 73,2 g N-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyny rozpuszcza się w 250 ml metanolu i uwodnia w obecności 50 g niklu Raneya pod ciśnieniem 100 atmosfer i w temperaturze 106°C aż do zakończenia wchłaniania wodoru. Po odfiltrowaniu katalizatora pod zmniejszonym ciśnieniem i po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość roztwarza się w eterze i ekstrahuje kwasem solnym. Z kwaśnego ekstraktu wytrąca się zasady przez dodanie wodorotlenku sodowego, rozpuszcza się je w eterze i po odparowaniu rozpuszczalnika destyluje. Po frakcji przedgonowej, składającej się z N-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyny, otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propan o temperaturze wrzenia 220—225°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg, dwuchlorowodorek tego związku ma temperaturę topnienia 238—240°C.

Przykład IV. 3,1 g 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-piperazynopropanu o temperaturze wrzenia 142—146°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, otrzymanego przez prowadzoną w środowisku etanolu hydrogenolizę dwuchlorowodorku 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-(N'-benzylopiperazyno)-propanu

na 5% palladzie osadzonym na węglu, ogrzewa się z 1,7 g 2-chloro-4-metylotiazolu i 12,5 g pikoliny do temperatury 125°C, otrzymując 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propan. Dwuchlorowodorek tego związku ma temperaturę topnienia 238—240°C.

Przykład V. 5,8 g 4-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-butyloaminy, otrzymanej przez reakcję 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-4-chlorobutanu z ftalimidem potasowym i następnie hydrolizę i 5,1 g 2-[bis-(2-p-toluenosulfonyloksyetylo)-amino]-4-metylotiazolu, otrzymanego przez reakcję 2-chloro-4-metylotiazolu z dwuetanoloaminą i następnie działanie chlorkiem p-toluenosulfonylu w pirydynie, ogrzewa się do wrzenia w mieszaninie 150 ml acetonu i 150 ml wody w ciągu 24 godzin. Następnie odparowuje się aceton pod zmniejszonym ciśnieniem, wodną mieszaninę alkalizuje wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje benzenem. Z ekstraktu benzenowego otrzymuje się po kilkukrotnym frakcjonowaniu 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-4-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-butan o temperaturze wrzenia 212—216°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Dwuchlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 230—232°C.

Przykład VI. 3,4 g bezwodnej N-(3,4-metylenodwuoksyhydrocynamoilo)-N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyny, otrzymanej przez reakcję chlorku 3,4-metylenodwuoksyhydrocynamoilu z N-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyną w absolutnym eterze w obecności trójetyloaminy, rozpuszcza się w 50 ml absolutnego czterowodorofuranu. Roztwór ten wkrapla się mieszając do zawiesiny 0,5 g wodoru litowoglinowego w 25 ml absolutnego eteru. Podczas wkraplania przez mieszaninę przepuszcza się suchy azot. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 20 godzin, po czym przerabia w zwykły sposób. Po destylacji frakcjonowanej otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-3-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propan o temperaturze wrzenia 220—223°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Dwuchlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 221—223°C.

Przykład VII. Z 0,3 g 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-karboksamidopiperazynopropanu (otrzymanego przez ogrzewanie 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-piperazynopropanu z nitromocznikiem w etanolu) i 50 mg pięciosiarczku dwufosforu tworzy się zawiesinę w 1 ml absolutnego benzenu. Do zawiesiny tej wkrapla się mieszając 0,1 g chloroacetonu w 0,3 ml absolutnego benzenu, mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny, odstawia do ochłodzenia i dodaje rozcieńczonego kwasu solnego. Warstwy rozdziela się, fazę wodną alkalizuje wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje eterem. Z ekstraktu eterowego otrzymuje się na drodze mikrodestylacji 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-propan, który przeprowadza się za pomocą roztworu eterowego kwasu solnego w dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 238—240°C.

Przykład VIII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, z estru kwasu p-toluenosulfonowego alkoholu 3,4-metylenodwuoksyfenylo-

etylowego i N-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyny otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-[N-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-etan o temperaturze topnienia 83°C. Dwuchlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 258—260°C.

Przykład IX. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, z estru kwasu metanosulfonowego alkoholu 3,4-metylenodwuoksyfenyloetylowego i N-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyny otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-etan o temperaturze topnienia 83°C. Dwuchlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 258—260°C.

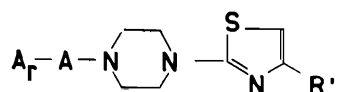
Przykład X. 16,6 g alkoholu 3,4-metylenodwuoksyfenyloetylowego i 18,3 g N-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyny oraz 10 g niklu Raneya utrzymuje się w temperaturze 85°C w ciągu 15 godzin, a następnie odsącza na gorąco. Otrzymuje się 1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-[N'-(4-metylotiazolilo-2)-piperazyno]-etan o temperaturze topnienia 83°C. Dwuchlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 258—260°C.

Zastrzeżenie patentowe

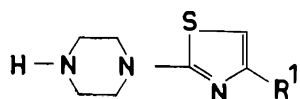
Sposób wytwarzania 1-aralkilo-4-(tiazolilo-2)-piperazyn o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, A oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 1—6 atomach węgla, a Ar oznacza grupę 3,4-metylenodwuoksyfenylową lub 3,4-etylenodwuoksyfenylową, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze Ar—A—X, w którym Ar i A mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru, bromu lub jodu albo grupę wodorotlenową lub grupę alkilosulfonyloksylową o 1—6 atomach węgla albo grupę arylosulfonyloksylową o 6—10 atomach węgla, poddaje się reakcji z tiazolilo-2/-piperazyną o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie lub aralkilopiperazyną o ogólnym wzorze 3, w którym Ar i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną tiazolową o ogólnym wzorze 4, w którym X i R¹ mają wyżej podane znaczenie, albo aralkiloaminę o ogólnym wzorze Ar—A—NH₂, w którym Ar i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R¹ i X mają wyżej podane znaczenie, przy czym obie grupy X mogą także razem oznaczać atom tlenu, albo nitryl o ogólnym wzorze 6, w którym Ar i R¹ mają wyżej podane znaczenie, a n oznacza liczbę całkowitą 0—4, poddaje się reakcji ze związkiem organometalicznym o ogólnym wzorze R²—M, w którym M oznacza atom metalu alkalicznego, korzystnie litu, lub grupę o wzorze —MgY, w którym Y oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R² oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, przy czym suma atomów węgla w rodniku R² plus n nie jest większa niż 5, lub też związek o wzorze 1, w którym Ar, A i R¹ mają wyżej podane znaczenie, a zamiast jednej grupy CH₂ znajduje się grupa CO, traktuje się środkami wydzielającymi wodór, albo tiomocznik o ogólnym wzorze 7, w którym Ar i A mają wyżej poda-

ne znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem karbonylowym o ogólnym wzorze 8, w którym X i R¹ mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 przez traktowanie

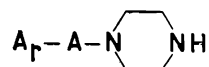
kwasek przeprowadza się ewentualnie w dopuszczalną w lecznictwie sól addycyjną kwasem lub z soli addycyjnej z kwasem uwalnia się zasadę o wzorze 1.



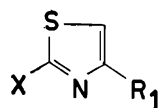
WZÓR 1



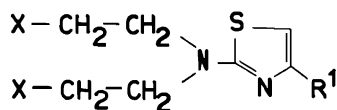
WZÓR 2



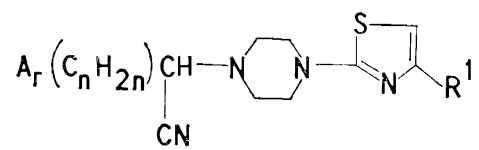
WZÓR 3



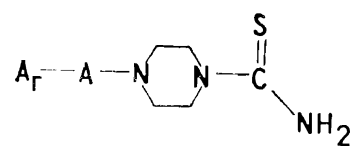
WZÓR 4



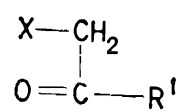
WZÓR 5



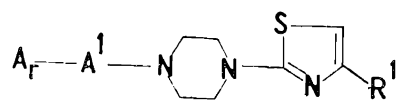
WZÓR 6



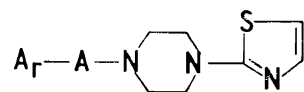
WZÓR 7



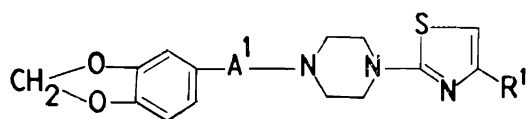
WZÓR 8



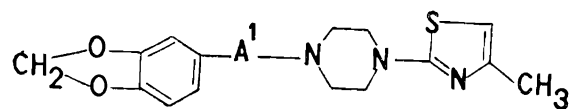
WZÓR 9



WZÓR 10



WZÓR 11



WZÓR 12