



Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 02.III.1968 (P 125 579)

Pierwszeństwo: 08.III.1967 Węgry

Opublikowano: 20.V.1971

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d, 51/70

UKD

Współtwórcy wynalazku: Zoltán Budai, László Pallos, Endre Komlós,  
Lujza Petöcz

Właściciel patentu: Egyesült Gyógyszer — és Tápszergyár, Budapest  
(Węgry)

### Sposób wytwarzania pochodnych piperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych piperazyny o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, grupę fenyłową lub jednochlorowcofenyłową,  $R_2$  oznacza niższą grupę alkilową, m oznacza liczbę całkowitą 0-12, n oznacza liczbę całkowitą 4-7, zaś A oznacza nasyconą lub nienasyconą grupę alkilenową o 2-5 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym.

W literaturze znajdują się wzmianki o pewnych pochodnych piperazyny, mających przy atomie azotu w pozycji 1 podstawnik w postaci 1' — podstawionej grupy cykloalkiloksyalkilowej oraz przy atomie azotu w pozycji 4 podstawnik w postaci grupy alkilowej, alkoksylowej, hydroksyalkilowej acylowej lub acyloksyalkilowej.

W węgierskim opisie patentowym nr 151865 omówiono inne związki tego typu, mające podstawnik alkilowy, alkoksylowy, hydroksyalkilowy, acylowy lub acyloksyalkilowy w pozycji 4 pierścienia piperazynowego. Opis patentowy NRF nr 1209567 omawia wytwarzanie N-{ $\gamma$ -[1-(p-chlorofenilo)-cykloheksyloksy]-propylo}-N'-( $\beta$ -hydroksyetylo)-piperazyny.

O tych znanych związkach wspomina się, że są one częściowo skuteczne przy zwalczaniu choroby Parkinsona, a częściowo mają działanie rozkurczowe, uspokajające, działają rozszerzająco na naczynia obwodowe i przeciwdziałają owrzodzeniom. Ostatni zaś z wyżej wymienionych związków ma działanie pobudzające. Pochodne N-(1-podstawione

2

cykloalkiloksyalkilo)-piperazyny mające grupę karboksylową przy atomie N' nie są dotychczas opisane w literaturze.

Według wynalazku, nowe związki o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję trzeciorzędowego alkoholu o wzorze 2, w którym  $R_1$ , m oraz n mają wyżej podane znaczenie, albo też alkalicznej soli tego alkoholu, z N-halogenoalkilo-N'-karboalkoksypiperazyną o wzorze 3, w którym A' oraz  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru lub bromu. Reakcję tę prowadzi się zazwyczaj w obecności zasadowego środka kondensującego, korzystnie amidku sodowego oraz w obecności bezwodnego rozpuszczalnika niepolarnego, na przykład bezwodnego benzeny lub toluenu. Reakcja ta przebiega szybciej, jeżeli prowadzi się ją pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Według wynalazku, nowe związki o wzorze 1 otrzymuje się również przez reakcję podstawionych pochodnych piperazyny o wzorze 4, w którym  $R_1$ , A, m oraz n mają wyżej podane znaczenie, a  $R_3$  oznacza niższą grupę alkilową, korzystnie grupę metylową, z estrem kwasu chloromrówkowego o wzorze 5, w którym  $R_2$  ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w ten sposób, że pochodną piperazyny o wzorze 4 rozpuszcza się w bezwodnym rozpuszczalniku niepolarnym, na przykład w bezwodnym benzenie i w temperaturze wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, poddaje reakcji

z estrem kwasu chloromrówkowego o wzorze 5, ewentualnie również rozpuszczonym w niepolarnym, bezwodnym rozpuszczalniku.

Związki o wzorze 1 przekształca się w ich kwaśne sole addycyjne, poddając je działaniu dopuszczalnych w lecznictwie kwasów nieorganicznych lub organicznych i oddzielając powstałą sól w znany sposób. Czwartorzędowe pochodne amoniowe związków o wzorze 1 otrzymuje się również w sposób, który jako taki jest znany.

Związki o wzorze 1 oraz ich dopuszczalne w lecznictwie kwaśne sole addycyjne i czwartorzędowe pochodne amoniowe mogą być stosowane jako takie lub wraz z innymi farmakologicznie czynnymi związkami. W celu wytwarzania środków leczniczych można także stosować związki o wzorze 1 razem ze znanymi nośnikami, rozcieńczalnikami lub innymi dodatkami, stosowanymi do wyrobu preparatów leczniczych.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości lecznicze. Ich działanie toksyczne jest nieznaczne, a właściwości rozkurczowe o wiele silniejsze niż papaweryny, a przy tym mają one wyraźne właściwości znieczulające. Niektóre związki o wzorze 1 działają również uspokajająco lub pobudzająco, zależnie od podstawników znajdujących się w danym związku. Poza tym związki o wzorze 1 mogą być też stosowane jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu innych cennych środków leczniczych.

Przykład I. 30 g (0,0872 mola) 1-benzyl-1-[1"-metylo-4"-piperazynylo/-propyloksy] - cykloheptanu rozpuszcza się w 60 ml bezwodnego benzenu i roztwór ogrzewa do wrzenia, a następnie przerywa ogrzewanie i wkrapla roztwór 28,2 g (0,2616 mola) estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 40 ml bezwodnego benzenu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin, a następnie odparowuje rozpuszczalnik i pozostały lepki olej poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 30,1 g 1-benzyl-1-[3'-(1"-karboetoksy-4"-piperazynylo)-propyloksy] - cykloheptanu o temperaturze wrzenia 221°C pod ciśnieniem 0,4 tora,  $n_D^{20} = 1,5222$ . Produkt ten ma postać żółtego lepkiego oleju, który krystalizuje powoli. Wydajność procesu wynosi 85,5% wydajności teoretycznej. Fumaran tego związku topi się w temperaturze 126 — 127°C.

Przykład II. 52 g (0,1485 mola) 1-p-chlorofenyl-1-[3'-(1"-metylo-4"-piperazynylo)-propyloksy] - cykloheksanu rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego benzenu i roztwór ogrzewa do wrzenia.

Następnie przerywa się ogrzewanie i do roztworu wkrapla roztwór 48 g (0,4455 mola) estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 40 ml bezwodnego benzenu, regulując wkraplanie tak, aby mieszanina utrzymywała się w stanie wrzenia. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę reakcyjną utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin. Zaprzymanie wydzielania się chlorku metylu oznacza koniec reakcji. Mieszaninę po reakcji chłodzi się do temperatury pokojowej, odsącza powstałą w ilości 1—3 g czwartorzędową

sól amoniową i z przesączu odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 58,5 g (96,3% wydajności teoretycznej) 1-p-chlorofenyl-1-[3'-(1"-karboetoksy-4"-piperazynylo)-propyloksy] - cykloheksanu w postaci jasnożółtego, lepkiego oleju, który powoli krystalizuje. Fumaran tego związku topi się w temperaturze 151—152°C.

Przykład III. 36 g (0,0984 mola) 1-p-chlorofenyl-1-[2'-metylo-3'-(1"-metylo-4"-piperazynylo)-propyloksy] - cykloheksanu rozpuszcza się w 70 ml bezwodnego benzenu i roztwór ogrzewa do wrzenia. Następnie przerywa się ogrzewanie i do roztworu wkrapla roztwór 32 g (0,2932 mola) roztworu estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 30 ml bezwodnego benzenu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin. Gdy ustanie wydzielanie się chlorku metylu, mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej i odsącza wytworzoną czwartorzędową sól amoniową w ilości 0,8 g, a z przesączu odparowuje się rozpuszczalnik. Otrzymuje się 41 g (99% wydajności teoretycznej) 1-p-chlorofenyl-1-[2'-metylo-3'-(1"-karboetoksy-4"-piperazynylo)-propyloksy] - cykloheksanu w postaci jasnożółtego produktu oleistego, który krystalizuje powoli. Fumaran tego związku topi się w temperaturze 161—162°C.

Przykład IV. 12 g (0,0298 mola) 1-dodecylo-1-[2'-(1"-metylo-4"-piperazynylo)-etoksy] - cykloheksanu rozpuszcza się w 25 ml bezwodnego benzenu i roztwór ogrzewa do wrzenia. Następnie przerywa się ogrzewanie i wkrapla roztwór 6,25 g (0,0579 mola) estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 10 ml bezwodnego benzenu, regulując wkraplanie tak, aby utrzymać roztwór we wrzeniu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną aż do ustania wydzielania się chlorku metylu, następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, przesącza i z przesączu odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 13,5 g 1-dodecylo-1-[2'-(1"-karboetoksy-4"-piperazynylo)-etoksy] - cykloheksanu w postaci tłustego w dotyku produktu o niskiej temperaturze topnienia. Fumaran tego związku topi się w temperaturze 116—117°C.

Przykład V. 40,9 g (0,1 mola) 1-dodecylo-1-[3'-(1"-metylo-4"-piperazynylo)-propyloksy] - cykloheksanu rozpuszcza się w 80 ml bezwodnego benzenu i ogrzewa do wrzenia. Następnie przerywa się ogrzewanie i do roztworu wkrapla roztwór 32 g (0,3 mola) estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 30 ml bezwodnego benzenu. Wkraplanie reguluje się tak, aby utrzymać mieszaninę stale we wrzeniu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do ustania wydzielania się chlorku metylu, po czym odparowuje się rozpuszczalnik. Otrzymuje się 42 g 1-dodecylo-[3'-(1"-karboetoksy-4"-piperazynylo)-propyloksy] - cykloheksanu. Fumaran tego związku topi się w temperaturze 116—118°C.

Przykład VI. 38,2 g (0,187 mola) 1-benzylcykloheptanolu-1 rozpuszcza się w 70 ml bezwodnego toluenu i roztwór wkrapla mieszając do zawiesiny 7,3 g (0,187 mola) amidku sodowego w 50 ml

5

bezwodnego toluenu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym chłodzi do temperatury poniżej 50°C i wkrapla do niej roztwór 48,4 g (0,206 mola) 1-( $\gamma$ -chloropropylo)-4-karboetoksypiperazyny w 50 ml bezwodnego toluenu. Mieszaninę tę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6—8 godzin, chłodzi do temperatury pokojowej, przesącza, przesącza płucze wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 38,4 g (51% wydajności teoretycznej) 1-benzyl-1-[3'-(1"-karboetoksy-4"-piperazylo)-propyloksy]-cykloheptanu o temperaturze wrzenia 221°C oraz  $n_D^{20} = 1,5222$ . Produkt ma postać jasnożółtawego, lepkiego oleju, który powoli krystalizuje. Fumaran tego związku topi się w temperaturze 126—127°C.

Przykład VII. 26,85 g (0,1 mola) 1-dodecylo-cykloheksanolu-1 rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego benzenu i roztwór zakrapla mieszając do zawiesiny 3,9 g (0,1 mola) amidku sodowego w 30 ml bezwodnego benzenu. Po skończeniu wkraplania mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, następnie chłodzi do temperatury poniżej 50°C i dodaje do niej mieszając roztwór 24,3 g (0,11 mola) 1-( $\beta$ -chloroetylo)-4-karboetoksypiperazyny w 50 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6—8 godzin, a następnie chłodzi, płucze wodą, suszy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 36 g 1-dodecylo-1-[2'-(1"-karboetoksy-4"-piperazylo)-etoksy]-cykloheksanu. Fumaran tego związku topi się w temperaturze 116—117°C.

Przykład VIII. 42 g (0,2 mola) 1-p-chlorofenylocykloheksanolu-1 rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego benzenu i roztwór wkrapla mieszając do zawiesiny 7,8 g (0,2 mola) amidku sodowego w 50 ml bezwodnego benzenu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, następnie chłodzi do temperatury poniżej 50°C i dodaje roztwór 50,2 g (0,22 mola) 1-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-4-karboetoksypiperazyny w 100 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej, płucze wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 64 g 1-p-chlorofenylo-1-[2'-metylo-3'-(1"-karboetoksy-4"-piperazy-

6

nylo)-etoksy]-cykloheksanu. Fumaran tego związku topi się w temperaturze 158°C.

Przykład IX. 42 g (0,2 mola) 1-p-chlorofenylocykloheksanolu-1 rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego benzenu i roztwór wkrapla mieszając do zawiesiny 7,8 g (0,2 mola) amidku sodowego w 50 ml bezwodnego benzenu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, chłodzi do temperatury poniżej 50°C i dodaje roztwór 51,63 g (0,22 mola) 1-( $\gamma$ -chloropropylo)-4-karboetoksypiperazyny w 100 ml bezwodnego benzenu, a następnie utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej przesącza się ją, przesącza płucze wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną surową zasadę przeprowadza się następnie znany sposób w fumaran. Otrzymuje się 59,4 g (56,5% wydajności teoretycznej) fumaranu 1-p-chlorofenylo-1-[3'-(1"-karboetoksy-4"-piperazylo)-propyloksy]-cykloheksanu. Produkt ten po przekrystalizowaniu z etanolu topi się w temperaturze 151—152°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych piperazyny o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, grupę fenyłową lub jednochlorowcofenylową,  $R_2$  oznacza niższy rodnik alkilowy, m oznacza liczbę całkowitą 0-12, n oznacza liczbę całkowitą 4-7, zaś A oznacza nasyconą lub nienasyconą grupę alkilenową o 2-5 atomach węgla i o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, **znamienny tym**, że trzeciorzędowy alkohol o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$ , m oraz n mają znaczenie podane wyżej, albo alkaliczną sól tego alkoholu, poddaje się reakcji z N-chlorowcoalkilo-N'-karboalkoksypiperazyną o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_2$  oraz A mają znaczenie podane wyżej, a Hal oznacza atom chlorowca, albo też podstawioną pochodną piperazyny o ogólnym wzorze 4, w którym  $R_1$ , A, m oraz n mają wyżej podane znaczenie, zaś  $R_3$  oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z estrem kwasu chloromrówkowego o ogólnym wzorze 5, w którym  $R_2$  ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany produkt przekształca się ewentualnie w addycyjną sól z dopuszczalnym w lechnictwie kwasem lub w czwartorzędową pochodną amoniową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję podstawionej pochodnej piperazyny o wzorze 4 z estrem kwasu chloromrówkowego prowadzi się w obecności bezwodnego rozpuszczalnika, korzystnie benzenu lub toluenu i zasadowego środka kondensującego, korzystnie amidku sodowego.

