

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

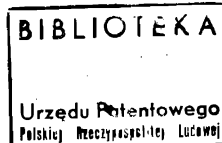
OPIS PATENTOWY

55633

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10. X. 1966 (P 116 818)

Pierwszeństwo: _____



Opublikowano: 20. VII. 1968

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d 51/70

UKD

Twórca wynalazku: dr inż. Andrzej Sacha

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych 1,4-dwupodstawionych piperazyn

1

Znany jest z opisu patentowego nr 52123 sposób wytwarzania 1,4-dwupodstawionych piperazyn o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza podstawniki aryłowe, np. fenyl, o-, m-, p-tolil, o-, m-, p-chlorofenyl, oraz podstawniki aryloalkilowe, np. benzyl, fenetyl, o-, m-, p-metylobenzyl, przez kondensację 1-(chlorowcoetylo)-2-pirydonu z jedno-N-podstawionymi piperazynami.

Stwierdzono, że w analogiczny sposób można otrzymać nowe związki nie opisane w literaturze, o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, heterocykloalkilowy, alicykliczny lub karbonyloalkoksyłowy. Związki te w postaci soli wykazują czynność farmakologiczną.

Według wynalazku 1-(chlorowcoetylo)-2-pirydon względnie jego sól kondensuje się z jedno-N-podstawioną piperazyną, w której podstawnikiem jest R o wyżej podanym znaczeniu.

Reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalników organicznych, zwłaszcza aromatycznych takich jak benzen i jego homologi oraz w obecności znanych środków wiążących chlorowcowodór uwalniany w reakcji, takich jak węglany metali alkalicznych, aminy.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, zazwyczaj w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym odsącza się ewentualnie powstały osad stanowiący halogenek lub chlorowcowodorek substan-

2

cji dodanej w celu pochłaniania chlorowcowodoru, a z przesączu wytrąca się sól wytworzonej zasady o wzorze przedstawionym na rysunku, np. za pomocą alkoholowego roztworu chlorowodoru.

5 Przykład I. 9,7 g (0,05 mola) chlorowdorku 1-(β -chloroetylo)-2-pirydonu, 6,5 g (0,05 mola) N-(β -hydroksyetylo)-piperazyny i 11,1 g (0,11 mola) trójetiloaminy ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w 60 ml ksyłenu w ciągu około 5–6 godzin. Po schłodzeniu zakwaszono mieszaninę rozcieńczonym kwasem solnym, wytrząsano z nim i rozdzielono kwaśną warstwę wodną od ksylenowej. Warstwę wodną zalkalizowano stężonym roztworem wodorotlenku sodowego (około 33%), dodano jeszcze 15 stałego wodorotlenku sodowego i ekstrahowano mieszaninę butanolem. Po osuszeniu z ekstraktów oddestylowano rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszczono w małej ilości bezwodnego etanolu i zakwaszono etanolem roztworem chlorowodoru. 20 Strącony osad odsączono, wysuszone i oczyszczone przez krystalizację z bezwodnego etanolu. Otrzymano dwuchlorowodorek 1-[β -(N-pirydono-2)-etylo]-4-(β -hydroksyetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 208–211°.

25 Przykład II. Mieszaninę 9,7 g (0,05 mola) chlorowdorku 1-(β -chloroetylo)-2-pirydonu, 8,4 g (0,05 mola) N-cykloheksylopiiperazyny i 11,1 g (0,11 mola) trójetiloaminy ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w 60 ml ksyłenu w ciągu 5–6 go- 30 dzin. Po schłodzeniu mieszaninę zakwaszono roz-

cieńczonym (1:3) kwasem solnym, wytrząsano z nim i rozdzielono warstwę wodną od ksylenu. Kwaśną warstwę wodną zalkalizowano stężonym około 33% roztworem wodorotlenku sodowego, przy czym wydzielili się produkt (zasada organiczna) w postaci oleju. Dodano benzenu i całość wytrząsano jak przy ekstrakcji, przy czym warstwa olejowa przechodziła w postać krystaliczną. Zestalony produkt odsączono, a z ekstraktów benzenowych oddestylowano rozpuszczalnik, uzyskując w ten sposób dodatkową ilość zasady organicznej. Całość zasady rozpuszczono w bezwodnym etanolu i strącono przez zakwaszenie alkoholowym roztworem chlorowodoru. Tak uzyskany surowy dwuchlorowodorek 1-[β-(N-pirydono-2)-etylo]-4-cykloheksylopiperydzyny oczyszczono przez krystalizację z bezwodnego etanolu; czysty produkt wykazywał temperaturę topnienia 261—264°.

Przykład III. Mieszaninę 9,7 g (0,05 mola) chlorowodoru 1-(β-chloroetylo)-2-pirydonu, 7,91 g (0,05 mola) N-karboetoksypiperazyny i 12,60 g (0,15 mola) kwaśnego węgla sodowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 6 godzin. Po schłodzeniu odsączono sole nieorganiczne i przesącz zateżono do sucha na łaźni wodnej pod

zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej (zasada organiczna produktu) rozpuszczono w bezwodnym etanolu i zakwaszono alkoholowym roztworem chlorowodoru. Strącony chlorowodorek 1-[β-(N-pirydono-2)-etylo]-4-karboetoksy-piperazyny odsączono i oczyszczono przez krystalizację z bezwodnego etanolu; czysty produkt wykazywał temperaturę topnienia 197—199°.

Wszystkie temperatury topnienia podane w tym opisie patentowym są niekorygowane, oznaczone w bloku.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych 1,4-dwupodstawionych piperazyn o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, heterocykloalkilowy, alicykliczny lub karbonyloalkoksylowy, **znamienny tym**, że 1-(chlorowcoetylo)-2-pirydon lub jego sól kondensuje się z jedno-N-podstawioną piperazyną, w której podstawnikiem jest R o wyżej podanym znaczeniu, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól.

