



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56995

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 6

Zgłoszono: 22.XII.1966 (P 118 097)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 d 54/70

Opublikowano: 31.III.1969

UKD

Twórca wynalazku: dr inż. Andrzej Sacha

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 1,4-dwupodstawionych piperazyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik alkilowy, aryloalkilowy, aryłowy lub alicykliczny, przy czym rodniki są ewentualnie podstawione. Związki te wykazują aktywność farmakologiczną.

Znany sposób otrzymywania tych związków według opisu patentowego nr 52123 i nr 55633 polega na kondensacji 1-(chlorowcoetylo)-2-pirydonu z jedno-N-podstawioną piperazyną. Jednakże jedno-N-podstawiona piperazyna jako substrat jest dość kosztowna, ponieważ otrzymuje się ją na ogół z niedużą wydajnością.

Stwierdzono, że związki te można otrzymać bezpośrednio z amin pierwszorzędowych bez konieczności uprzedniego przerabiania ich na jedno-N-podstawione piperazyny, co upraszcza metodę technologiczną i obniża koszty.

Według wynalazku β -(N-pirydono-2)-etylo-dwu-(β -chlorowcoetylo)-aminę kondensuje się z pierwszorzędową aminą, w której rodnikiem jest R o wyżej podanym znaczeniu. Reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalników organicznych, korzystnie wobec organicznych lub nieorganicznych środków wiążących powstający w reakcji kwas.

Związek wyjściowy stosowany w tej syntezie, a mianowicie β -(N-pirydono-2)-etylo-dwu-(β -chlorowcoetylo)-aminę otrzymuje się w postaci dwuchlorowcowodorku według opisu patentowego nr 56569.

2

Przykład I. Mieszaninę 6,7 g (0,02 mola) dwuchlorowodorku β -(N-pirydono-2)-etylo-dwu-(β -chloroetylo)-aminy, 1,5 g (0,02 mola) 3-amino-propanolu i 9,1 g (0,09 mola) trójetyloaminy ogrzewano w 40 ml n-butanolu pod chłodnicą zwrotną przez 16 godzin. Po schłodzeniu energicznie mieszając zakwaszono mieszaninę rozcieńczonym kwasem solnym. Następnie oddzielono kwaśną warstwę wodną, zalkalizowano ją za pomocą stężonego roztworu wodorotlenku sodowego (około 10 g NaOH w 30 ml wody) i ekstrahowano n-butanolem. Ekstrakty n-butanolowe osuszono i zateżono do sucha. Pozostałość rozpuszczono w małej ilości suchego n-butanolu i zakwaszono etanolem w roztworem chlorowodoru. Strącający się dwuchlorowodorek 1-[β -(N-pirydono-2)-etylo]-4-(γ -hydroksypropylo)-piperazyny jest higroskopijny i oczyszczony przez krystalizację z bezwodnego etanolu wykazuje temperaturę topnienia 214–216°.

Przykład II. Do mieszaniny 6,7 g (0,02 mola) dwuchlorowodorku β -(N-pirydono-2)-etylo-dwu-(β -chloroetylo)-aminy, 2,7 g (0,02 mola) 1-fenyl-2-amino-propanu w 16 ml metanolu dodano 9,1 g (0,09 mola) trójetyloaminy i całość ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 7 godzin. Następnie oddestylowano metanol, a pozostałość zadano stężonym roztworem wodorotlenku sodowego (około 10 g NaOH w 50 ml wody) i ekstrahowano benzenem. Ekstrakty benzenowe osuszono i zateżono do sucha. Pozostałość rozpuszczono w suchym ben-

zenie i dodano etanolowego roztworu chlorowodoru w nadmiarze. W ten sposób uzyskany surowy dwuchlorowodorek 1-[β-(N-pirydono-2)-etylo]-4-(α-metylo-fenetylo)-piperazyny po krystalizacji z 95% etanolu wykazywał temperaturę topnienia 248—250°.

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie II, ale przy zastosowaniu α-fenilo-etyloaminy uzyskano dwuchlorowodorek 1-[β-(N-pirydono-2)-etylo]-4-(α-metylobenzyl)-piperazyny o temperaturze topnienia 244—247° (po krystalizacji z 95% etanolu).

Przykład IV. Do 6,7 g (0,02 mola) dwuchlorowodoru β-(N-pirydono-2)-etylo-dwu- (β-chloro-etylo)-aminy dodano 2,8 g (0,02 mola) meta-nitroaniliny i 9,1 g (0,09 mola) trójetyloaminy, po czym mieszaninę ogrzewano w 40 ml ksyleny pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 12 godzin. Po schłodzeniu przy energicznym mieszaniu zakwaszono mieszaninę rozcieńczonym (1:3) kwasem solnym. Strącił się żółty osad chlorowodoru 1-[β-(N-pirydono-2)-etylo]-4-(meta-nitrofenylo)-piperazyny, który po krystalizacji z 95% etanolu wykazywał temperaturę topnienia 252—253° (z rozkładem).

Przykład V. Mieszaninę 6,7 g (0,02 mola) dwuchlorowodoru β-(N-pirydono-2)-etylo-dwu-(β-chloroetylo)-aminy, 2,14 g (0,02 mola) orto-toluidyny i 8,5 g (0,08 mola) węglanu sodowego w 40 ml butanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 24 godzin. Następnie odsączono sole nieorganiczne, zateżono przesącz do około 1/3 objętości i po schłodzeniu zakwaszono alkoholowym roztworem chlorowodoru. Uzyskany w ten sposób chlorowodorek 1-[β-(N-pirydono-2)-etylo]-4-(2-tolilo)-piperazyny po krystalizacji z 95% etanolu wykazywał temperaturę topnienia 262—264°.

Przykład VI. Do 6,7 g (0,02 mola) dwuchlorowodoru β-(N-pirydono-2)-etylo-dwu-(β-chloro-etylo)-aminy dodano 2,3 g (0,02 mola) orto-anizydyny i 9,1 g (0,09 mola) trójetyloaminy, po czym ogrzewano mieszaninę w 40 ml ksyleny pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 10—12 godzin. Po schłodzeniu, przy energicznym mieszaniu zakwaszono próbkę rozcieńczonym kwasem solnym. Oddzieloną kwaśną warstwę wodną zalkalizowano stężonym

roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahowano benzenem. Ekstrakty benzenowe osuszono i zateżono do sucha. Pozostałość rozpuszczono w suchym benzenie i zakwaszono etanolowym roztworem chlorowodoru. Tak strącony chlorowodorek 1-[β-(N-pirydono-2)-etylo]-4-(orto-metoksyfenylo)-piperazyny po krystalizacji z izopropanolu wykazywał temperaturę topnienia 220—222°.

W powyższy sposób otrzymano szereg innych zasad piperazynowych o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku. W tablicy zestawiono właściwości jedno- lub dwuchlorowodorów niektórych z nich.

Tablica

L.p.	R	Liczba HCl	Temperatura topnienia w °C	Krystalizowano z:
1	p-metoksyfenyl	2	210—212	95% EtOH
2	m-trójfluorometylofenyl	1	227—229	bezwodny EtOH
3		1	211—213	bezwodny EtOH
4	cykloheksyl	2	263—264	bezwodny EtOH

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1,4-dwupodstawionych piperazyn o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik alkilowy, aryloalkilowy, aryłowy lub alicykliczny, przy czym rodniki te są ewentualnie podstawione, **znamienny tym**, że β-(N-pirydono-2)-etylo-dwu-(β-chlorowcoetylo)-aminę lub jej sól kondensuje się z pierwszorzędową aminą, w której rodnikiem jest R o wyżej podanym znaczeniu, w środowisku rozpuszczalników organicznych, korzystnie w obecności środków wiążących powstających w reakcji kwas.

