

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

95632

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 57/34

Zgłoszono: 03.01.75 (P. 177125)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.³
C07D 487/04

Zgłoszenie ogłoszono: 31.07.76

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1978

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Stefan Groszkowski, Jadwiga Wrona, Barbara
Wesołowska, Ilona Talar

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Łódź (Polska)

Sposób otrzymywania pochodnych oktahydropirydazyno- /1,2-a/-/1,2,5/-trójazepinodionu-3,7

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania pochodnych układu oktahydro-pirydazyno-(1,2-a)-(1,2,5)-trójazepino-dionu-3,7 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy lub aryłowy, a R₁ oznacza rodnik alkilowy lub aryłowy, lub cykloalkilowy lub heterocykliczny. Są to związki nowe, nie opisane w literaturze. Związki tego typu wykazują działanie farmakologiczne i mogą służyć zarówno jako półprodukty jak i środki lecznicze.

Stwierdzono, że związki, których sposób otrzymywania jest przedmiotem wynalazku, można otrzymać w prosty sposób oraz z dobrą wydajnością na drodze kondensacji 1,2-dwu-/chloroacetylo/-piperydazyny lub 1,2-dwu-/chloroacetylo/-3-alkilopiperydazyny lub 1,2-dwu-/chloroacetylo/-3-arylopiperydazyny z aminami pierwszorzędowymi.

Sposobem według wynalazku kondensację 1,2-dwu-/chloroacetylo/-piperydazyny lub 1,2-dwu-/chloroacetylo/-3-alkilopiperydazyny lub 1,2-dwu-/chloroacetylo/-3-arylopiperydazyny z aminami pierwszorzędowymi, korzystnie z butyloaminą, izobutyloaminą, cykloheksyloaminą, benzyloaminą, aniliną, p-toluidyną, p-fenetydyną, 4-aminomorfoliną, prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika organicznego w temperaturze do 100°C, przy udziale węgla potasowego lub innego środka wiążącego chlorowódor. Po oddzieleniu z mieszaniny reakcyjnej produktów ubocznych, wyodrębnia się z prze-

2

sączu produkt finalny, który oczyszcza się przez krystalizację.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy.

Przykład I: W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne i chłodnicę zwrotną umieszcza się 2,39 części wagowych 1,2-dwu-/chloroacetylo/-piperydazyny rozpuszczonej w 50 częściach objętościowych bezwodnego alkoholu etylowego i dodaje się 1,38 części wagowych węgla potasowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 70°C i przy ciągłym mieszaniu dodaje się 0,93 części wagowych aniliny, świeżo przedestylowanej. Reakcję prowadzi się w ciągu 6 godzin. Następnie masę reakcyjną oziębia się do temperatury otoczenia, odsąca się nieorganiczne produkty uboczne i przemywa bezwodnym alkoholem etylowym.

Otrzymany przesącz zagęszcza się do połowy objętości i pozostawia do wykryształizowania produktu. Po czym produkt odsąca się, przekryształizowuje z alkoholu etylowego i suszy. Otrzymuje się 1,7 części wagowe 5-fenilo-oktahydro-pirydazyno-/1,2-a/-/1,2,5/-trójazepinodionu-3,7 o temperaturze topnienia 214—216°C. Wydajność procesu wynosi 65,5%.

Postępując analogicznie z innymi aminami otrzymuje się szereg nowych, nie opisanych w literaturze pochodnych oktahydro-pirydazyno-/1,2-a/-/1,2,5/-

-trójazepino-dionu-3,7, co przedstawia poniżej zamieszczona tablica.

Przykład	R	R ₁	T.t. w °C
II	—H	rodnik butylowy	43—44
III	—H	rodnik 2-metylopropylowy	76—78
IV	—H	rodnik cykloheksylowy	102—103
V	—H	rodnik benzylowy	161—163
VI	—H	rodnik p-metylofenylowy	172—176
VII	—H	rodnik p-etoksyfenylowy	136—140
VIII	—H	rodnik 2-fenyletylowy	128—130
IX	rodnik 2-metylopropylowy	rodnik 2-metylopropylowy	84—86
X	rodnik metylowy	rodnik cykloheksylowy	102—104
XI	rodnik metylowy	rodnik benzylowy	90—91
XII	rodnik metylowy	rodnik fenylowy	192—194
XIII	rodnik metylowy	rodnik p-metylofenylowy	180—182
XIV	rodnik fenylowy	rodnik benzylowy	95—96

Przykład XV: W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i wkraplacz umieszcza się 2,39 części wagowych 1,2-dwu-/chloroacetylo-/piperydazyny rozpuszczonej w 50 częściach objętościowych bezwodnego benzenu i dodaje się 2,1 części wagowych trójetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury wrzenia benzenu i wkrapla się 1,02 części wagowych 4-amino-
30 morfoliny, świeżo przedestylowanej. Reakcję prowadzi się w ciągu 10 godzin. Następnie masę reakcyjną oziębia się do temperatury otoczenia, od-

sącza wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy i przemywa bezwodnym benzenem.

Otrzymany przesącz zagęszcza się do sucha; do oleistej pozostałości dodaje się 10 części objętościowych wody i odsącza wytrącony osad (nieprzereagowany produkt wyjściowy -1,2-dwu-/chloroacetylo-/piperydazyna).

Z przesączu odparowuje się wodę i oleistą pozostałość suszy się w próżni nad pięciotlenkiem fosforu. W czasie suszenia oleisty produkt zestala się i krystalizuje.

Uzyskany surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z alkoholu izopropylowego. Otrzymuje się 1,6 części wagowych 5-morfolinooktahydropyridazyno-/1,2-a/-1,2,5-trójazepinodionu-3,7 o temperaturze topnienia 160—161°C. Wydajność procesu wynosi 60%.

Przykład XVI: Postępując sposobem opisanym w przykładzie XV, stosując zamiast 1,2-dwu-/chloroacetylo-/piperydazyny 1,2-dwu-/chloroacetylo-/3-metylopiperydazynę otrzymano 5-morfolino-10-metylooktahydropyridazyno-/1,2-a/-1,2,5-trójazepinodion-3,7 o temperaturze topnienia 140—141°C.

Otrzymane sposobem według wynalazku pochodne oktahydropyridazyno-/1,2-a/-1,2,5-trójazepinodionu-3,7 posiadają działanie farmakologiczne na ośrodkowy układ nerwowy.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowych pochodnych oktahydropyridazyno-/1,2-a/-1,2,5-trójazepinodionu-3,7 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy lub arylowy, a R₁ oznacza rodnik alkilowy lub cykloalkilowy lub arylowy lub heterocykliczny,
35 znamienny tym, że 1,2-dwu-/chloroacetylo-/piperydazynę lub 1,2-dwu-/chloroacetylo-/3-alkilopiperydazynę lub 1,2-dwu-/chloroacetylo-/3-arylopiperydazynę kondensuje się z aminami pierwszorzędowymi korzystnie z butyloaminą, izobutyloaminą, cykloheksyloaminą, benzyloaminą, aniliną, p-toluidyną, p-fenetydyną.

