



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.07.71 (P. 178 477)

Pierwszeństwo: 30.07.70 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1976

MKP C07d 51/70

Int. Cl.²
C07D 295/02

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznie czynnych pochodnych piperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznie czynnych pochodnych piperazyny o wzorze ogólnym 1, w którym Ar i Ar₁ oznaczają takie same lub różne rodniki aromatyczne o dwóch skondensowanych pierścieniach, z których dalszy pierścień nie połączony bezpośrednio z resztą cząsteczki stanowi pierścień izocykliczny lub heterocykliczny, nasycony lub aromatyczny, zwłaszcza każdy z podstawników Ar i Ar₁ oznacza rodnik 3,4-metylenodwuoksyfenylowy, hydrindenylowy, tetrahydronaftylowy, naftylowy, 1,4-benzodioksanylowy lub chromanylowy oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez redukcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym Ar i Ar₁ mają wyżej podane znaczenie i A oznacza grupę o wzorze —CO—CH₂—, —CO—CO— lub o wzorze —CH₂—CO—, za pomocą wodoroków metali, np. LiAlH₄. Redukcję w tych warunkach można prowadzić oczywiście tylko wtedy, gdy stosowane jako substraty związki o wzorze 2 nie zawierają dodatkowych grup, dających się zredukować stosowanymi wodorokami metali.

Związki wyjściowe o wzorze 2 są częściowo znane. Te zaś które nie są znane można łatwo wytwarzać zwykle stosowanymi metodami, opisanymi w podręcznikach chemicznych, jak Houben-Weyl, wydanie 1 lub 2.

2

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 można wytworzyć, np. metodą opisaną w J. med. Chem. tom 7 (1964) 20, str. 154—158.

Związki o ogólnym wzorze 1 w ugrupowaniu —CH(CH₃)— zawierają asymetryczny atom węgla, dlatego też występują zarówno w postaci racematów jak i w postaci optycznie czynnych enancjomerów. Wytwarzanie optycznie czynnych związków o wzorze 1 polega na tym, że albo jako 10 związek wyjściowy stosuje się już zawierający ugrupowanie —CH(CH₃)— substrat optycznie czynny, albo wytworzone według wynalazku racemiczne produkty przekształca się za pomocą optycznie czynnych kwasów pomocniczych, takich 15 jak kwas dwubenzoylo-D-winowy lub kwas D-3-bromokamforosulfonowy-8, w diastereomeryczne sole, a te rozdziela się następnie drogą strącania frakcyjnego lub drogą frakcjonowanej krystalizacji.

Substancje wytworzone sposobem według wynalazku można znanym sposobem, np. drogą reakcji z odpowiednimi kwasami, przekształcać w ich dopuszczalne farmakologicznie sole addycyjne z kwasami. Jako odpowiednie kwasy stosuje się 20 kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, metanosulfonowy, bursztynowy lub winowy.

Związki o ogólnym wzorze 1 lub ich dopuszczalne farmakologicznie sole addycyjne z kwasami wykazują cenne własności terapeutyczne, 25 zwłaszcza własności tłumiące wobec ośrodkowego

układu nerwowego, przy bardzo nieznacznej toksyczności, i stąd też mogą być stosowane jako środki łagodzące stany napięć nerwowych oraz uspokajające dla ludzi. Własności adrenolityczne predysponują te związki do stosowania jako środki obniżające ciśnienie krwi i oskrzelo-rozkurczowe. Ponadto należy dodać, że związki te wykazują działanie przeciwzapaleniowe i przeciwhistaminowe.

Substancje te w porównaniu z podobnymi, podanymi w wyłożeniowym opisie patentowym RFN nr 1189535 znanymi związkami, wykazują znacznie silniejsze działanie tłumiące na ośrodkowy układ nerwowy. Do szczególnie cennych zaliczają się takie związki, w których podstawnik Ar stanowi nasycony pierścień zawierający atom tlenu, taki jak rodnik metylenodwuoksyfenylowy, 1,4-benzodiuksanylowy lub chromanylowy, a podstawnik Ar₁ stanowi rodnik aromatyczny lub homocykliczny, taki jak α-naftyłowy, β-naftyłowy lub β-hydrindenylowy. Wśród tych cennych związków wyróżniają się: N-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo) - propylo-(2)]-N'-(α-naftylo) - piperazyna, N-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo) - propylo-(2)]-N'-(β-naftylo)-piperazyna, N-[1-(3,4 - metylenodwuoksyfenilo)-propylo - (2)]-N'-(β-hydrindenilo)-piperazyna, N-[1-(1,4-benzodiuksanylo - 6)-propylo-(2)]-N'-(β-naftylo)-piperazyna, N - [1-chromanylo-6)-propylo(2)]-N'-(α-naftylo)-piperazyna oraz ich dopuszczalne farmakologicznie sole addycyjne z kwasami.

Sporządzanie z substancji wytworzonych sposobem według wynalazku preparatów farmaceutycznych, takich jak roztwory, emulsje, tabletki, drażetki lub inne postacie o przedłużonym działaniu prowadzi się znanymi sposobami, stosując jako dodatki znane farmaceutyczne środki pomocnicze, nośnikowe, rozkruszające, wiążące, powłokowe, poślizgowe, smakowe, słodzące i środki umożliwiające przedłużone działanie preparatu lub pomocnicze rozpuszczalniki.

Tabletki sporządza się np. drogą zmieszania substancji czynnej ze znanymi substancjami pomocniczymi, np. z obojętnymi rozcieńczalnikami, takimi jak węglan wapnia, fosforan wapnia lub laktoza, ze środkami rozkruszającymi, takimi jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, ze środkami wiążącymi, takimi jak skrobia lub żelatyna, ze środkami poślizgowymi, takimi jak stearynian magnezu lub talk, i/lub ze środkami umożliwiającymi przedłużone działanie preparatu, takimi jak karboksypolimetylen, karboksymetyloceluloza, octanofalan celulozy lub polioctan winylu. Tabletki mogą być kilkuwarstwowe.

Drażetki sporządza się drogą nałożenia na rdzeń drażetki, wytworzony analogicznie jak tabletki, powłoki zawierające znane środki, np. kolidon lub szelak, gumę arabską, talk, dwutlenek węgla lub cukier. W celu umożliwienia dłuższego przechowywania preparatu lub uniknięcia kolizji między składnikami rdzeń drażetki może się składać z kilku warstw. Podobnie powłoka drażetki w celu umożliwienia przedłużonego działania może się składać z kilku warstw, przy czym jako pomocnicze mogą być stosowane substancje podane przy omawianiu tabletek.

Przy sporządzaniu miękkich kapsulek żelatynowych lub podobnych kapsulek zamkniętych, substancję czynną miesza się np. z olejem roślinnym. Twarde kapsułki żelatynowe zawierają natomiast np. granulaty mieszaniny substancji czynnej i stałych sproszkowanych nośników, takich jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, np. skrobia ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyna, oraz pochodne celulozy lub żelatyna.

Eliksiry zawierające substancję czynną lub mieszaninę substancji czynnych ponadto zawierają środki słodzące, takie jak sacharyna, cyklamian, gliceryna lub cukier, oraz środki smakowe, np. substancje aromatyzujące, takie jak wanilina lub ekstrakt pomarańczowy. Ponadto mogą one zawierać pomocnicze substancje tworzące zawiesinę lub środki zagęszczające, takie jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, środki zwilżające, takie jak produkty kondensacji alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu, oraz środki ochronne, takie jak p-hydroksybenzoesany.

Roztwory do wstrzykiwań sporządza się znany sposóbem, dodając np. środki konserwujące, takie jak p-hydroksybenzoesany, lub stabilizujące, takie jak kompleksy (to jest związki organiczne tworzące z jonami metali związki zespolone), i następnie otrzymanymi roztworami napełnia się buteleczki do wstrzykiwań lub ampułki. Roztwory te zawierają ewentualnie środki stabilizujące i/lub buforowe.

Czopki sporządza się np. drogą zmieszania substancji czynnej ze znanymi nośnikami, takimi jak tłuszcze naturalne lub poliglikol etylenowy, lub jego pochodne. Ponadto można też sporządzić doodbytnicze kapsułki żelatynowe zawierające substancję czynną zmieszaną z olejem roślinnym lub parafinowym.

Przykład. a) N-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propylo - (2)]-N'-(α-naftylo) - piperazyno-dion-2,3.

3,4 - metylenodwuoksyfeniloaceton i α - naftylo-etylenodwuaminę rozpuszcza się w stosunku molowym w alkoholu i uwodornia wobec palladu na węgla w temperaturze 70°C pod ciśnieniem aż do zakończenia pobierania wodoru. Następnie katalizator odciąga się i rozpuszczalnik oddestylowuje. Do pozostałości dodaje się wodny roztwór kwasu solnego, miesza się przez 30 minut, sączy i przemycza dobrze wodą i chloroformem, po czym przekształca z wodnego roztworu metanolu.

Otrzymuje się monochlorowodorek N-(α-naftylo)-N'-[3,4 - metylenodwuoksyfenilo - propylo-(2)]-etylenodwuaminy, o temperaturze topnienia 220—221°C.

Tak otrzymany produkt zawieszają się w wodzie i dodając amoniak przeprowadza w zasadę, którą ekstrahuje się chloroformem.

12,5 g tej zasady łącznie z 7 ml szczawianu dwuetylowego ogrzewa się najpierw w ciągu 30 minut w temperaturze 160°C a następnie w temperaturze 220°C. Alkohol uwalniający się w reakcji oddestylowuje się w sposób ciągły. Do otrzymanej pozostałości dodaje się rozcieńczony kwas solny, a następnie ekstrahuje chloroformem. War-

5

stwę organiczną suszy się nad Na_2SO_4 i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się N-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo) - propylo-(2)]-N'-(α -naftylo)-piperazynodion-2,3 o temperaturze topnienia 197—201°C.

b). Chlorowodorek N-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo) - propylo-(2)]N'-(α - naftylo)-piperazyny.

8,0 g (20 milimoli) N-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propylo - (2)]-N'-(α - naftylo)-piperazynodionu-2,3 rozpuszcza się w 200 ml absolutnego czterowodorofuranu i redukuje za pomocą 2 g wodorku litowoglinowego na drodze 10 godzinnego ogrzewania. Po zakończeniu tej reakcji, najpierw dodaje się powoli wodę, a następnie rozcieńczony kwas solny do kwaśnego odczynu roztworu. Wytrącony chlorowodorek N-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propylo-(2)]-N'-(α - naftylo) - piperazyny odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z metanolu. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 288—292°C.

W analogiczny sposób wytwarza się:

chlorowodorek N-[1-(hydrindenilo-5-) - propylo-(2)]-N'-(α -naftylo) - piperazyny, o temperaturze topnienia 300—304°C,

chlorowodorek N-[1-(β - 5,6,7,8-tetrahydronaftylo)-propylo-(2)] - N'-(α -naftylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 306—309°C,

chlorowodorek N-[1-(α - naftylo)-propylo-(2)]-N'-(α -naftylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 325—327°C,

chlorowodorek N-[1-(3,4 - metylenodwuoksyfenilo) - propylo-(2)]-N'-(β - 5,6,7,8-tetrahydronaftylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 251—253°C,

chlorowodorek N-[1-(chromanylo - (6) - propylo-(2)]-N'-(α -naftylo) - piperazyny, o temperaturze topnienia 324—325°C,

chlorowodorek N-[1-(1,4-benzodioksanylo - 6)-propylo - (2)]-N'-(β -naftylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 239—241°C,

chlorowodorek N-[1- β -naftylo) - propylo-(2)]-N'-(α -

6

-naftylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 290—291°C,

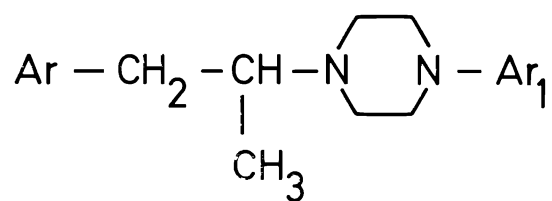
chlorowodorek N-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-propylo - (2)]-N'-(β -hydrindenilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 266—268°C,

chlorowodorek N-[1-(1,4-benzodioksanylo - 6)-propylo - (2)]-N'-(α -naftylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 320—324°C,

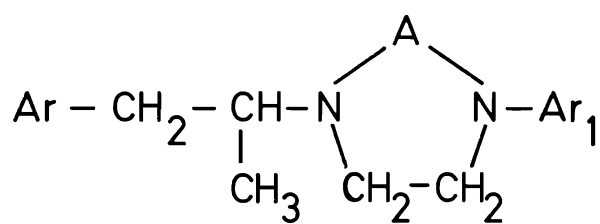
chlorowodorek N-[1-(3,4 - metylenodwuoksyfenilo)-propylo-(2)]-N'-(α -naftylo) - piperazyny, o temperaturze topnienia 210—212°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznie czynnych pochodnych piperazyny o wzorze ogólnym 1, w którym Ar i Ar_1 oznaczają takie same lub różne rodniki aromatyczne o dwóch skondensowanych pierścieniach, z których dalszy pierścień nie połączony bezpośrednio z resztą cząsteczki stanowi pierścień izocykliczny lub heterocykliczny, nasycony lub aromatyczny, zwłaszcza każdy z podstawników Ar i Ar_1 oznacza rodnik 3,4 - metylenodwuoksyfenylowy, hydrindenylowy, tetrahydronaftyłowy, naftyłowy, 1,4-benzodioksanyłowy lub chromanyłowy, **znamienny tym**, że racemiczny lub optycznie czynny związek o wzorze ogólnym 2, w którym Ar i Ar_1 mają wyżej podane znaczenie i A oznacza grupę o wzorze $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CO}-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, redukuje się wodorkiem metalu i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się, przez reakcję z kwasem, w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i ewentualnie dla otrzymania związków optycznie czynnych o wzorze ogólnym 1 związek racemiczny rozszczepia się za pomocą zwykle stosowanych optycznie czynnych kwasów pomocniczych na optyczne antypody i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza w ich sole addycyjne z kwasami.



Wzór 1



Wzór 2