



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.III.1964 (P 104 148)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 24.X.1966

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d 51/70

UKD

BIBLIOTEKA

Urzedu Patentowego
Instytut Farmaceutyczny

Twórca wynalazku: dr inż. Andrzej Sacha

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,4-dwupodstawionych piperazyn i ich soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik aryłowy, np. fenyl, o-m-p-tolil, o-m-p-chlorofenyl oraz alkiloaryłowy, np. benzyl, fenetyl, o-m-p-metylobenzyl. Związki te wykazują działanie farmakologiczne.

Według wynalazku wymienione nowe związki otrzymuje się przez kondensację 1-(chlorowcoetylo)-2-pirydonu z odpowiednimi jedno-N-podstawionymi piperazynami. Korzystne jest posługiwanie się chlorowodorkiem pochodnej 2-pirydonu ze względu na trwałą krystaliczną postać chlorowodorku.

Kondensację prowadzi się w środowisku rozpuszczalników organicznych, korzystnie aromatycznych, jak benzen, toluen, ksylen oraz w obecności znanych środków wiążących chlorowcowodór uwalniany w toku reakcji, jak węglany alkaliczne, aminy itp., zwłaszcza korzystne jest stosowanie aminy trzeciorzędowej, np. trójetyloaminy, która działając jako środek wiążący kwas może równocześnie służyć jako rozpuszczalnik.

Po kilkugodzinnym ogrzewaniu mieszaniny reakcyjnej do wrzenia pod chłodnicą zwrotną odsąca się ewentualnie powstały osad stanowiący chlorek lub chlorowcowodorek substancji dodanej w celu pochłaniania chlorowcowodoru, a z przesączu wytrąca się chlorowodorek wytworzonej zasady o wzorze 1 działaniem alkoholowego roztworu chlorowodoru. Charakter podstawnika R decy-

2

duje o tym, czy wytrąca się jedno- czy dwuchlorowodorek. Tak uzyskany produkt surowy oczyszcza się przez krystalizację.

Przykład I. Mieszanie 17,6 g (0,1 mola) 1-(3-tolilo)-piperazyny, 19,4 g (0,1 mola) chlorowodorku 1-(β -chloroetylo)-2-pirydonu i 22,2 g (0,22 mola) trójetyloaminy, ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 120 ml ksylenu w ciągu 5—6 godzin. Następnie odfiltrowano na gorąco wytworzony w reakcji chlorowodorek trójetyloaminy, przesącz wytrząsano z wodą (3x50 ml) i osuszano najpierw nad bezwodnym siarczanem sodowym, potem azeotropowo przez dodanie i oddestylowanie około 50 ml ksylenu. Z ksylenowego roztworu zasady strącano produkt jako dwuchlorowodorek działaniem etanolowego roztworu chlorowodoru. W ten sposób uzyskano 33,5 g chlorowodorku 1-[β -(N-pirydyno-2)-etylo]-4-(3-tolilo)-piperazyny o wzorze 2, co stanowi 91% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z 95-procentowego etanolu topił się w temperaturze 198—201°C.

Tym sposobem otrzymano również jednochlorowodorki zasad o ogólnym wzorze 1, dla różnych podstawników R oraz dla n=2

dla R = (2-tolil), temperatura topnienia 262—265°C (rozkł.)

R = (4-tolil), temperatura topnienia 227—230°C (rozkł.)

R = 2-chlorofenyl, temperatura topnienia 237—240°C (rozkł.)

R = 3-chlorofenyl, temperatura topnienia 240—243°C (rozkł.)

R = 4-chlorofenyl, temperatura topnienia 215—218°C (rozkł.)

R = fenyl, temperatura topnienia 213—216°C.

Przykład II. Mieszaninę 9,4 g (0,05 mola) 1-(o-metylobenzyl)-piperazyny, 9,7 g (0,05 mola) chlorowodoru 1-(chloroetylo)-2-pirydonu i 11,1 g (0,11 mola) trójetyloaminy ogrzewano w temperaturze wrzenia w 60 ml ksyleny pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 3 godzin. Następnie odfiltrowano na gorąco tworzący się w reakcji chlorowodorek trójetyloaminy, przesącz wytrząsano z wodą (3x30 ml) i osuszono najpierw bezwodnym siarczanem sodowym, potem azeotropowo przez dodanie i oddestylowanie około 30 ml ksyleny. Z ksylenowego suchego roztworu strącono około 35 g produktu jako dwuchlorowodorek 1-[β-(N-pirydono-2) etyl]-4-(o-metylo-benzyl)-piperazyny o wzorze 3. Wydajność wynosi około 91% wydajności teoretycznej surowego dwuchlorowodoru, który po oczyszczeniu na drodze krystalizacji z 90% etanolu topił się w 245—248°C (rozkł.)

W ten sposób otrzymano dwuchlorowodorki zasad o ogólnym wzorze 1 dla różnych podstawników R,

dla R = m-metylobenzyl, temperatura topnienia 246—249°C (rozkł.)

R = p-metylobenzyl, temperatura topnienia 257—260°C (rozkł.)

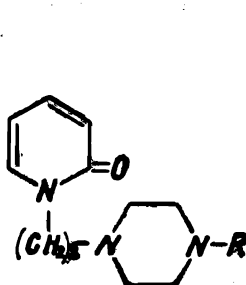
R = fenetyl, temperatura topnienia 254—258°C (rozkł.)

R = benzyl, temperatura topnienia 252—256°C (rozkł.)

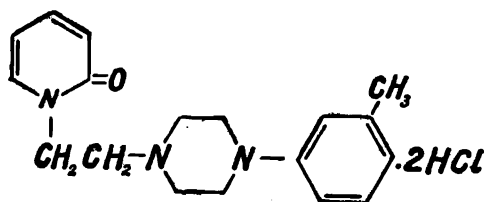
Wszystkie temperatury topnienia podano nieokrygowane oznaczone w bloku.

Zastrzeżenia patentowe

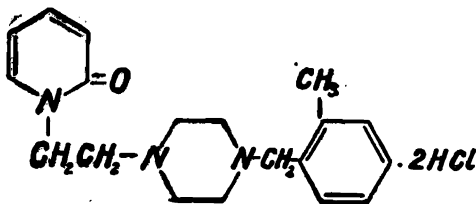
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,4-dwupodstawionych piperazyn o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik aryłowy lub alkiloaryłowy, **znamienny tym**, że 1-(chlorowcoetylo)-2-pirydon lub ich sole ogrzewa się w temperaturze wrzenia z jedno-N-arylo- lub jedno-N-alkiloarylo-piperazynami w stosunku bliskim do stechiometrycznego, w środowisku rozpuszczalników organicznych, w obecności znanych środków wiążących kwasy powstające w reakcji, po czym otrzymane produkty ewentualnie przeprowadza się w sole.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środki wiążące kwasy stosuje się aminy trzeciorzędowe, np. trójetyloaminę.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3