



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 02.IX.1963 (P 115 740)

Pierwszeństwo: 04.IV.1963 dla zastrz. 2
Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 20.VIII.1970

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d, 51/70

UKD

Współtwórcy wynalazku: Andrew Stephen Tomcufcik, Paul Frank Fabio,
Arlene May Hoffman

Właściciel patentu: American Cyanamid Company, Township of Wayne
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania podstawionych aminoalkilopiperazyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych aminoalkilopiperazyn o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 3 lub 4, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, R_3 oznacza rodnik metylowy, R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla albo niższy rodnik aralkilowy, a R_5 oznacza podstawiony rodnik aryłowy szeregu benzenu lub aromatyczną grupę heterocykliczną o najwyższym stopniu nienasylenia, zawierającą 5 lub 6 atomów w pierścieniu połączoną z atomem azotu poprzez olefinowo związany atom węgla w pierścieniu, albo R_5 oznacza grupę acylową.

Gdy podstawnik R_5 oznacza grupę heterocykliczną, wówczas jego pierścień zawiera nie więcej niż 4 heteroatomy, a resztę stanowią atomy węgla, a jako rodnik aryłowy oznacza na przykład rodnik chlorofenyłowy, nitrofenyłowy, aminofenyłowy, acetamidofenyłowy, trójnitrofenyłowy, naftyłowy lub chloronaftyłowy. Gdy zaś R_5 oznacza grupę acylową, jest to korzystnie grupa o ogólnym wzorze 6, w którym R_6 oznacza grupę fenyłową trójmetoksyfenyłową, dwuchlorofenyłową, fenylotriazolilową, benzoksylową, furyłową, alkoksylową lub tróchlorowcometylową.

W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania dopuszczalnych w lecznictwie soli związków o wzorze 1.

2

Związki o wzorze 1 nadają się do leczenia schorzeń wywoływanych przez pierwotniaki. Przykładami związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są: 1-benzoilo-4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyna, 1-/p-chlorofenyl-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyna, 1-/4-acetamidofenyl-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyna, 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/4-pirydylo-/piperazyna, 1-/7-chloro-4-chinolinyl-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyna, 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/3,4,5-trójmetoksybenzoilo-/piperazyna i 1-/2-benzotiazolilo-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyna.

Przykładami soli addycyjnych związków o wzorze 1 są sole takie, jak chlorowodorki, siarczany, maleiniany, 1,1'-metyleno-bis-/2-naftolo-3-karboksylany/ oraz sole czwartorzędowe.

Związki o wzorze 1 w postaci wolnych zasad są na ogół olejami lub ciałami stałymi o niskiej temperaturze topnienia, w pewnym stopniu rozpuszczalnymi w wodzie i łatwo rozpuszczalnymi w alkanolach, benzenie, toluenie, acetonie, chloroformie itp. Sole związków o wzorze 1 rozpuszczają się natomiast łatwo w wodzie i w innych rozpuszczalnikach mających grupy wodorotlenowe, a są przeważnie nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach niepolarnych.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek heterocykliczny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_5 mają wyżej podane znaczenie,

poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym n , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca, grupę wodorotlenową, grupę OSO_2 -alkilową o 1–6 atomach węgla lub grupę OSO_2 -arylową o 6–10 atomach węgla. Ewentualnie związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $Y-(CH_2)_n-Y$, w którym n i Y mają wyżej podane znaczenie i produkt reakcji poddaje następnie działaniu aminy o wzorze 4, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie. Uzyskany związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w znany sposób w dopuszczalną w lecznictwie sól.

Jako związki wyjściowe o wzorze 2 stosuje się na przykład te, w których grupa heterocykliczna pochodzi od takich związków jak 2-chlorowcopirydyny, 4-chlorowcopirydyny, 5-nitro-2-chlorowcopirydyny, 2,5-dwuchlorowcopirydyny, 2-chlorowcotiazole, 5-nitro-2-chlorowcotiazole, 2-chlorowcoben-zoksazole, 2-chlorowco-5-nitro-1,3,4-triadwuazole, 4,7-dwuchlorowcochinoliny, 2-chlorowcochinoliny, 4-chlorowco-6-metoksychinoliny, 2-chlorowcopuryny, 2-chlorowcopirazyne, 4-chlorowcochinazoliny, 2-chlorowco-6-fenylomidazo-/2,1-6/-1,3,4-tiadwuazole itp.

Proces według wynalazku prowadzi się przy zastosowaniu znanych metod kondensacji. Jeżeli Y w związku o wzorze 3 lub w związku o wzorze $Y-(CH_2)_n-Y$ oznacza atom chlorowca, wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku rozpuszczalnika, na przykład w niższym alkanolu, ogrzewając mieszaninę reakcyjną w obecności środka wiążącego kwas, na przykład w obecności niższego alkanolanu, węglanu lub kwaśnego węglanu. W wyniku kondensacji otrzymuje się związek o wzorze 5, w którym Y oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylową, grupę $-OSO_2$ -alkilową lub $-OSO_2$ -arylową. Związek ten poddaje się reakcji z aminą o wzorze 4, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję tę prowadzi się zwykle przez ogrzewanie pochodnej piperazyny o wzorze 5 w obecności nadmiaru aminy o wzorze 4, w środowisku rozpuszczalnika. Jeżeli, jak wyżej wspomniano, podstawnik Y oznacza atom chlorowca, wówczas związek o wzorze 5 otrzymuje się na przykład przez traktowanie 1- R_5 -podstawionej/-4/ ω -hydroksypropylo/- lub ω -hydroksybutylo/-piperazyny związkiem takim, jak chlorek tionylu, tlenochlorek fosforu, tlenobromek fosforu, chlorek alkilosulfonylu, chlorek arylosulfonylu itp., a następnie otrzymaną jako produkt pośredni 1- R_5 -podstawioną/-4-chlorowco-/alkilo- lub arylo-sulfonyloksy/-piperazynę poddaje się reakcji z amoniakiem, pierwszorzędową lub drugorzędową aminą, w obecności środka wiążącego kwas.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują zdolność hamowania wzrostu pierwotniaków, szczególnie rodzaju Trypanosoma, którego rozmaite gatunki powodują jak wiadomo poważne choroby pasożytnicze u ludzi i zwierząt, na przykład Trypanosomiasis czyli śpiączkę. Stwierdzono, że 1-/7-chloro-4-chinolinyllo/-4-/3-dwumetyloaminopropylo/-piperazyna wykazuje aktywność wobec doświadczalnych zakażeń Trypanosoma cru-

zi u myszy. Trypanosoma ~~cru~~ powoduje w Ameryce Południowej chorobę Chagasa oraz amerykańską Trypanosomiasis.

Szereg związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, takich jak 1-/3-dwumetyloaminopropylo/-piperazyna czy 1-benzoilo-4-/3-dwumetyloaminopropylo/-piperazyna, wykazuje zdolność hamowania wzrostu Schistosoma mansoni u myszy. Schistosoma mansoni powoduje schistosomiasis, chorobę występującą najczęściej w krajach tropikalnych.

Opisane wyżej podstawione piperazyny można stosować jako substancje czynne w kompozycjach tych związków z nietoksycznym nośnikiem. Chociaż dzienna dawka leku zależy od wielu czynników, takich jak wielkość, waga, wiek itd. zwiększenia ciepłokrwistego, stwierdzono, że dobre wyniki osiąga się przy stosowaniu dziennej dawki 1–500 mg/kg wagi ciała. Dawka jednostkowa leku może być stosowana w postaci jednorazowej dawki dziennej lub może być w mniejszych dawkach, stosowanych kilkakrotnie w ciągu dnia.

Preparaty lecznicze, zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować również w postaci miękkich lub twardych kapsułek żelatynowych. Kapsułki takie mogą również zawierać rozcieńczalniki — takie jak laktoza, skrobia, tlenek magnezu, stearynian magnezu itd. Kapsułki mogą być tak duże, aby zawierały jednorazową dawkę dzienną, lub mniejsze do kilkakrotnego zażywania w ciągu dnia.

Preparaty mogą być również w postaci roztworów lub zawiesin do stosowania pozajelitowego. Jeśli pożądaną jest stosowanie większych dawek w mniejszych dawkach jednostkowych, może się okazać konieczne stosowanie zawiesin, wprowadzanych pozajelitowo.

Poza tym preparaty, zawierające substancję czynną, otrzymaną sposobem według wynalazku, mogą być w postaci syropów lub kropli czy mikstur, zawierających zwykle jeden lub kilka czynników dyspergujących, jak sole buforowe, stabilizatory, czynniki konserwujące itd.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. Trójchlorowodorek 1-/3-dwumetyloaminopropylo/-4-fenylpiperazyny. Mieszaninę 32,4 g (0,2 mola) 1-fenylpiperazyny, 40 g (0,25 mola) chlorowodoru chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego, 50 g (0,6 mola) wodorowęglanu sodowego i 250 ml etanolu miesza się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Następnie odsącza się sole nieorganiczne i po usunięciu etanolu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się lepki olej, który destyluje pod ciśnieniem 3 mm Hg. W temperaturze 180–182°C odbiera się 1-/3-dwumetyloaminopropylo/-4-fenylpiperazynę.

Po rozpuszczeniu próbki wolnej zasady w suchym eterze i potraktowaniu jej suchym chlorowodorem w izopropanolu otrzymuje się trójchlorowodorek o temperaturze topnienia 235–240°C (rozkład).

Przykład II. Dwumaleinian 1-/3-chlorofenyllo/-4-/3-dwumetyloaminopropylo/-piperazyne. Związek ten wytwarza się zasadniczo w sposób opisany

w przykładzie I, lecz zamiast 1-fenylpiperazyny stosuje się równomolową ilość 1-/3-chlorofenyl-/piperazyny. Otrzymuje się biały produkt stały o temperaturze topnienia 172—173°C (rozkład).

Przykład III. Dwumaleinian 1-/4-acetamidofenyl-/4-dwumetyloaminopropyl-/piperazyny. 53 g (0,18 mola) 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/4-nitrofenyl-/piperazyny, miesza się z 750 ml etanolu i redukuje do pochodnej 4-aminofenylowej przez uwodornianie w obecności tlenku platyny. Dodając chlorowodor, przekształca się wolną aminę w czterochlorowodorek.

Mieszaninę 12,3 g (0,03 mola) czterochlorowodoru 1-/4-aminofenyl-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyny, 10 g (0,12 mola) octanu sodowego, 6 ml (nadmiar) bezwodnika octowego i 150 ml kwasu octowego lodowatego utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie odsącza się sole nieorganiczne i przesącza odparowuje do sucha. Surową 1-/4-acetamidofenyl-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazynę rozpuszcza się w etanolu i ogrzewa z etanolowym roztworem 12 g (0,1 mola) kwasu maleinowego. Z metanolu rekrystalizuje się dwumaleinian o temperaturze topnienia 147—149°C (rozkład).

Przykład IV. Dwumaleinian 1-/4-metoksyfenyl-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyny. Mieszaninę 25 g (0,094 mola) dwuchlorowodoru 1-/4-metoksyfenyl-/piperazyny, 18,6 g (0,118 mola) wodorowęglanu sodowego i 200 ml 2-metoksyetanolu miesza się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Odsącza się sole nieorganiczne, a rozpuszczalnik odparowuje pod ciśnieniem obniżonym za pomocą pompy wodnej. Olej stanowiący pozostałość rozpuszcza się w 100 ml benzenu i dwukrotnie przemywa 25 ml wody. Następnie ekstrakt benzenowy suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i siarczanem magnezowym, a rozpuszczalnik odpędza pod ciśnieniem obniżonym za pomocą pompy wodnej. Olej stanowiący pozostałość rozpuszcza się w 50 ml acetonu i dodaje do roztworu 31,3 g (0,27 mola) kwasu maleinowego w 250 ml acetonu, otrzymując dwumaleinian 1-/4-metoksyfenyl-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyny o temperaturze topnienia 162—163°C.

Przykład V. Dwuchlorowodorek karboksylanu benzylo-4-/3-dwumetyloaminopropyl-/1-piperazyny. Mieszaninę 55 g karboksylanu benzylo-1-piperazyny, 79 g chlorowodoru chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego, 60 g wodorowęglanu sodowego i 500 ml 2-metoksymetanolu miesza się ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie usuwa się 2-metoksyetanol przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, a osad rozpuszcza w 250 ml wody i roztwór ten nasycza stałym węglanem potasowym. Ekstrahuje się chloroformem (700 ml), rozpuszczalnik usuwa się przez destylację i uzyskuje gęsty olej, który rozpuszcza się w 250 ml izopropanolu i dodaje roztwór 26 g chlorowodoru w 100 ml izopropanolu. Powstały osad odsącza się, przemywa eterem, suszy i po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje czysty krystaliczny dwuchlorowodorek karboksylanu benzylo-4-/3-dwumetyloaminopropyl-/1-piperazyny o

barwie białej i temperaturze topnienia 218—219°C (rozkład).

Przykład VI. Tróchlorowodorek 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/7-chloro-4-chinolilo-/piperazyny. Mieszaninę 18,9 g (0,05 mola) dwuchlorowodoru 1-/3-chloropropyl-/4-/7-chloro-4-chinolilo-/piperazyny, 10 g (0,2 mola) dwumetyloaminy i 250 ml 2-metoksyetanolu ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 130—150°C w ciągu 12 godzin, po czym lotne składniki odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość płucze wodą i suszy. Wysuszoną pozostałość rozpuszcza się w metanolu i traktuje bezwodnym chlorowodorem, otrzymując surowy produkt. Produkt ten przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu z izopropanolem, otrzymując czysty tróchlorowodorek topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 277°C.

- Wolną zasadę można również przeprowadzić w sól trómaleinową, która po przekrystalizowaniu topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 159—161°C.

Zamiast dwumetyloaminy, jako środka wiążącego chlorowodor powstający podczas reakcji, można stosować nieorganiczne środki wiążące kwas, takie jak wodorowęglan sodowy, węglan magnezowy itp.

Przykład VII. Dwuchlorowodorek 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/5-nitro-2-pirydylo-/piperazyny. Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, stosując zamiast dwuchlorowodoru 1-/3-chloropropyl-/4-/7-chloro-4-chinolilo-/piperazyny równoważną ilość dwuchlorowodoru 1-/3-chloropropyl-/4-/5-nitro-2-pirydylo-/piperazyny. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymany związek topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 260°C.

Przykład VIII. Trómaleinian 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/4-pirydylo-/piperazyny. Wolną zasadę tego związku wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, stosując zamiast dwuchlorowodoru 1-/3-chloropropyl-/4-/7-chloro-4-chinolilo-/piperazyny równoważną ilość tróchlorowodoru 1-/3-chloropropyl-/4-/4-pirydylo-/piperazyny. Sól trómaleinowa wytwarza się w środowisku acetonu i przekrystalizowuje z metanolu. Produkt topnieje w temperaturze 177—179°C.

Przykład IX. 1-/2-benzotiazolilo-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyna. Surową zasadę wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, stosując zamiast dwuchlorowodoru 1-/3-chloropropyl-/4-/7-chloro-4-chinolilo-/piperazyny równoważną ilość dwuchlorowodoru 1-/2-benzotiazolilo-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny. Po przekrystalizowaniu z etanolu produkt topnieje w temperaturze 92—94°C.

Przykład X. Trómaleinian 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/4-chinolilo-/piperazyny. Wolną zasadę wytwarza się w sposób opisany w przykładzie VI, stosując zamiast dwuchlorowodoru 1-/3-chloropropyl-/4-/7-chloro-4-chinolilo-/piperazyny równoważną ilość dwuchlorowodoru 1-/3-chloropropyl-/4-/4-chinolilo-/piperazyny. Trómaleinian wytwarza się w środowisku acetonu i przekrystalizowuje

lizowuje z etanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 177—180°C.

Przykład XI. Trójmaleinian 1-/3-benzylometyloaminopropyl-/4-/7-chloro-4-chinolilo-/piperazyny. Wolną zasadę wytwarza się w sposób opisany w przykładzie VI, stosując zamiast dwumetyloaminy 18,2 g (0,15 mola) metylobenzylaminy. Surową zasadę przeprowadza się w trójmaleinian w środowisku acetonu i sól przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 133—135°C (rozkład).

Przykład XII. 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/4-nitrofenyl-/piperazyna. Związek ten w surowym stanie wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, stosując zamiast dwuchlorowodorku 1-/3-chloropropyl-/4-/7-chloro-4-chinolilo-/piperazyny równoważną ilość chlorowodorku 1-/3-chloropropyl-/4-nitrofenylu. Po przekrystalizowaniu z benzenu produkt topnieje w temperaturze 82—84°C.

Przykład XIII. Dwumaleinian 1-/4-acetamidofenyl-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyny. Mieszaninę 18,4 g (0,05 mola) dwuchlorowodorku 1-/4-acetamidofenyl-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny, 10 g (0,2 mola) dwumetyloaminy i 250 ml 2-metoksyetanolu ogrzewa się w autoklawie w ciągu 12 godzin, a następnie chłodzi i składniki lotne odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemywa się wodą i suszy w powietrzu, a następnie rozpuszcza w 200 ml etanolu i traktuje roztworem 14,0 g (0,12 mola) kwasu maleinowego w 200 ml etanolu. Mieszaninę chłodzi się do temperatury 4°C, odsąca osad i przekrystalizowuje go z etanolu, otrzymując żądany dwumaleinian o temperaturze topnienia 147—149°C.

Przykład XIV. Dwumaleinian 1-/3-butylometyloamino-/4-/4-acetamidofenyl-/piperazyny. Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIII, stosując zamiast dwumetyloaminy 13,1 g (0,15 mola) n-butylometyloaminy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i acetonu produkt topnieje w temperaturze 131—133°C.

Przykład XV. Dwumaleinian 1-/4-acetamidofenyl-/4-/3-cykloheksylometyloaminopropyl-/piperazyny. Mieszaninę 5,9 g (0,02 mola) chlorowodorku 1-/4-acetamidofenyl-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny, 4,2 g (0,05 mola) wodorowęglanu sodowego, 2,5 g (0,021 mola) N-metylocykloheksyloaminy i 250 ml etanolu miesza się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, po czym odsąca się nieorganiczne sole i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, przemywa 1n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego, a następnie wodą i suszy. Surową zasadę przeprowadza się w dwumaleinian w roztworze acetonu i po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 165—167°C.

Przykład XVI. Dwumaleinian 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/4-metoksyfenyl-/piperazyny. Związek ten wytwarza się w sposób opisany w przykładzie XIII, stosując zamiast dwuchlorowodorku 1-/4-acetamidofenyl-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny równoważną ilość dwuchlorowodorku

1-/3 chloropropyl-/4-/4-metoksyfenyl-/piperazyny. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 162—163°C.

Przykład XVII. Dwumaleinian 1-/4-chlorofenyl-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyny. Związek ten wytwarza się w sposób wpisany w przykładzie XIII, stosując zamiast dwuchlorowodorku 1-/4-acetamidofenyl-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny równoważną ilość chlorowodorku 1-/4-chlorofenyl-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny. Po przekrystalizowaniu z etanolu produkt topnieje w temperaturze 156—157°C.

Przykład XVIII. Dwumaleinian 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/m-tolilo-/piperazyny. Związek ten wytwarza się w sposób opisany w przykładzie XIII, stosując zamiast dwuchlorowodorku 1-/4-acetamidofenyl-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny równoważną ilość dwuchlorowodorku 1-/3-chloropropyl-/4-/m-tolilo-/piperazyny. Po przekrystalizowaniu z etanolu produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 173—174°C.

Przykład XIX. 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/4-hidroksyfenyl-/piperazyna. Związek ten wytwarza się sposobem opisanym w przykładzie XIII, stosując zamiast dwuchlorowodorku 1-/4-acetamidofenyl-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny równoważną ilość dwuchlorowodorku 1-/3-chloropropyl-/4-/4-hidroksyfenyl-/piperazyny. Surową zasadę oczyszcza się przez krystalizację z octanu etylu. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 132—135°C.

Przykład XX. Dwuchlorowodorek 1-benzoilo-/4-/3-dwumetyloaminopropyl-/piperazyny. Mieszaninę 15,2 g (0,05 mola) chlorowodorku 1-benzoilo-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny, 10 g (0,2 mola) dwumetyloaminy i 250 ml 2-metoksyetanolu ogrzewa się w temperaturze 130—150°C w autoklawie w ciągu 12 godzin, po czym odparowuje się składniki lotne pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przemywa wodą i suszy. Otrzymaną wolną zasadę rozpuszcza się w etanolu i traktuje bezwodnym chlorowodorem. Wytrącony dwuchlorowodorek przekrystalizowuje się z metanolu, otrzymując produkt, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 274—278°C.

Przykład XXI. Dwumaleinian 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/2-fenyl-2H-1,2,3-triazoloilo-/4-/piperazyny. Wolną zasadę tego związku wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XX, stosując zamiast chlorowodorku 1-benzoilo-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny równoważną ilość chlorowodorku 1-/3-chloropropyl-/4-/2-fenyl-2H-1,2,3-triazoloilo-/4-/piperazyny. Dwumaleinian wytwarza się w roztworze acetonowym i przekrystalizowuje z etanolu. Produkt topnieje w temperaturze 176—177°C.

Przykład XXII. Dwumaleinian 1-/3-dwumetyloaminopropyl-/4-/4-jodobenzoilo-/piperazyny. Wolną zasadę tego związku wytwarza się w sposób opisany w przykładzie XX, stosując zamiast chlorowodorku 1-benzoilo-/4-/3-chloropropyl-/piperazyny równoważną ilość chlorowodorku 1-/3-chloropropyl-/4-/4-jodobenzoilo-/piperazyny. Dwumaleinian tej zasady wytwarza się w roztworze w acetonie i sól przekrystalizowuje z etanolu. Pro-

dukt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 170—171°C.

Przykład XXIII. Dwumaleinian 1-/3-dwumetyloaminopropyl-4-/4-fenylazobenzoilo-/piperazyny. Wolną zasadę tego związku wytwarza się w sposób opisany w przykładzie XX, stosując zamiast chlorowodoru 1-benzoilo-4-/3-chloropropyl-/piperazyny równoważną ilość chlorowodoru 1-/3-chloropropyl-/4-/4-fenylazobenzoilo-/piperazyny. Sól dwumaleinowa tej zasady, otrzymana w roztworze w acetonie i przekrystalizowana z metanolu topnieje w temperaturze 188—190°C.

Przykład XXIV. Dwumaleinian 1-/3-dwumetyloaminopropyl-4-/4-dwufenyloilo-/piperazyny. Wolną zasadę tego związku wytwarza się w sposób opisany w przykładzie XX, stosując zamiast chlorowodoru 1-benzoilo-4-/3-chloropropyl-/piperazyny równoważną ilość chlorowodoru 1-/4-fenylloilo-4-/3-chloropropyl-/piperazyny. Sól dwumaleinowa tej zasady, otrzymana w roztworze w etanolu, topnieje w temperaturze 194—196°C.

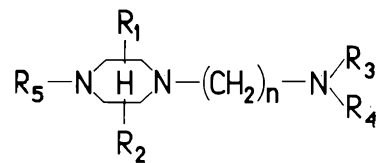
Przykład XXV. Dwuchlorowodorek 1-/3-dwumetyloaminopropyl-4-/5-nitro-2-furoilo-/piperazyny. Związek ten wytwarza się w sposób opisany w przykładzie XX, stosując zamiast chlorowodoru 1-benzoilo-4-/3-chloropropyl-/piperazyny równoważną ilość chlorowodoru 1-/3-chloropropyl-4-/5-nitro-2-furoilo-/piperazyny. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 250—255°C.

Zastrzeżenia patentowe

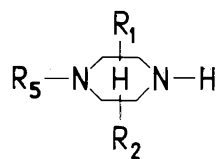
1. Sposób wytwarzania podstawionych aminoalkilopiperazyn o ogólnym wzorze 1, w którym n

oznacza liczbę 3 lub 4, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, R_3 oznacza rodnik metylowy, R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla albo 5 niższy rodnik aralkilowy, a R_5 oznacza podstawiony rodnik aryłowy szeregu benzenu lub aromatyczną, heterocykliczną grupę o najwyższym stopniu nienasycenia, zawierającą 5 lub 6 atomów w pierścieniu, połączoną z atomem azotu poprzez olefinowo związany atom węgla w pierścieniu, albo R_5 oznacza grupę acylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym n, R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca, grupę OH, grupę OSO_2 -alkilową o 1—6 atomach węgla lub grupę OSO_2 -aryłową o 6—10 atomach węgla, albo związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $Y-(CH_2)_n-Y$, w którym n i Y mają wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt poddaje reakcji z aminą o wzorze 4, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, po czym wytworzony związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w znany sposób w dopuszczalną w lecznictwie sól.

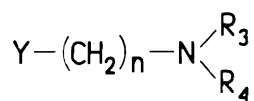
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji ze związkiem o wzorze 3 poddaje się związek o wzorze 2, w którym R_5 oznacza grupę acylową o wzorze 6, w którym R_6 oznacza grupę fenylową, trójetoksyfenylową, dwuchlorofenylową, fenylotriazolilową, benzoksylową, furylową, alkoksylową lub tróchlorowcometylową.



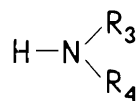
Wzór 1



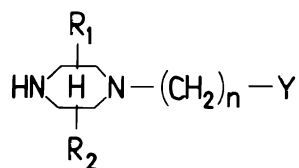
Wzór 2



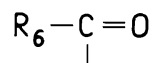
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6