

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 47786

Kl. 12 p, 6
Kl. internat. C 07 d

^A
Rhône — Poulenc S. A.

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowej pochodnej piperazyny

Patent trwa od dnia 5 marca 1962 r.

Pierwszeństwo: 20 marca 1961 r. (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej pochodnej piperazyny, a mianowicie 1-/p-chlorofenilo-(2-pirydylo)-metylo/-hydroksyetoksy-4-etylopiperazyny racemicznej lub optycznie czynnej o wzorze 1.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowej pochodnej o wzorze 1 polega na kondensacji pochodnej o wzorze ogólnym 2 z pochodną o wzorze ogólnym: $Q-CH_2-CH_2-OH$, przy czym P i Q oznaczają razem parę rodników, która w reakcji daje ugrupowanie o wzorze 3, przy czym reakcja odbywa się z usunięciem cząsteczki kwasu o wzorze YH, w którym Y oznacza atom chlorowca lub rodnik o wzorach:



w których X oznacza rodnik alkilowy, zawierający najwyżej 4 atomy węgla, a X_1 — rodnik arylowy, zawierający maksimum 9 atomów węgla.

Korzystne są następujące pary rodników:

P oznacza rodnik Y—, a Q oznacza rodnik o wzorze 4;

P oznacza rodnik o wzorze 5, a Q oznacza rodnik $Y-CH_2-CH_2-O-$;

P oznacza rodnik o wzorze 6, a Q oznacza rodnik Y—.

Proces kondensacji opisany powyżej można prowadzić bez rozpuszczalnika, lecz na ogół korzystnie jest operację tę prowadzić w rozpuszczalniku organicznym, obojętnym dla warunków procesu, takim jak węglowodór aromatyczny (korzystnie benzen, toluen lub ksylen), eter (na przykład eter etylowy) lub amid (na przykład dwumetyloformamid).

Korzystna jest również obecność zasadowego środka kondensującego, takiego jak wodorotlenek, amidek lub alkohol zasadowy.

Operację prowadzi się w temperaturze normalnej albo w podwyższonej, zależnie od rodza-

ju reagentów i ewentualnie rozpuszczalnika oraz czynnika kondensującego.

Wytwarzanie izomerów optycznie czynnych może odbywać się według znanych sposobów przez rozkład związków racemicznych albo przez stosowanie substancji wyjściowej optycznie czynnej.

Nową pochodną o wzorze 1 można przeprowadzić w jej sole addycyjne z kwasami. Sole addycyjne można otrzymywać według znanych metod, działaniem nowej pochodnej na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, etery, estry, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane; jako rozpuszczalnik nieorganiczny stosuje się korzystnie wodę.

Nowa pochodna o wzorze 1 i jej sole posiadają ciekawe właściwości farmakodynamiczne. Okazały się one skutecznymi środkami antyhistaminowymi, słabo toksycznymi. Ponadto działają lekko podniecająco, dzięki czemu wyróżniają się korzystnie wśród środków antyhistaminowych.

Przytoczony przykład nie ograniczając wynalazku pokazuje jak można go stosować w praktyce.

Przykład. Do 500 cm³ kolby, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, termometr zanurzeniowy, wkraplacz i zabezpieczenie z chlorku wapnia, wlewa się 11,0 g 1-parachloro-fenilo-(2'-pirydylo)-metanolu i 100 cm³ bezwodnego chloroformu. Następnie miesza się, po rozpuszczeniu oziębia do 0°C i dodaje w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C roztwór 8,9 g chlorku tionylu w 50 cm³ bezwodnego chloroformu. Usuwa się następnie kapiel oziębiającą, po czym miesza w temperaturze otoczenia w ciągu 15 godzin. Chloroform oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość roztwarza w 50 cm³ bezwodnego etanolu, po czym odparowuje do sucha pod próżnią. Otrzymuje się 13,7 g chlorowodoru 1-p-chlorofenilo-1-(2'-pirydylo)-1-chlorometanu.

Produkt ten zadaje się 70 cm³ bezwodnego toluenu i roztworem 26,1 g 1-hydroksyetoksyetylo-piperazyny w 100 cm³ bezwodnego toluenu. Miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 25 godzin. Po oziębieniu ekstrahuje się 3 razy po 100 cm³ 2 n H₂SO₄. Kwaśne wyciągi alkaliczuje się ługiem sodowym, a wydzielony olej ekstrahuje 2 razy po 100 cm³ chloroformu. Po odparowaniu chloroformu otrzymuje się 17,1 g pozostałości olejowej.

15,7 g tego produktu rozpuszcza się w 50 cm³ izopropanolu i zadaje 7,75 cm³ roztworu eterowego kwasu solnego (zawierającego 5,4 moli suchego chlorowodoru w litrze roztworu). Po zakończeniu dodawania roztworu eterowego chlorowodoru produkt krystalizuje. W ciągu 15 godzin oziębia się do temperatury 0°C, po czym odsacza kryształki, przemywa 15 cm³ izopropanolu, następnie 60 cm³ bezwodnego eteru i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 11,7 g chlorowodoru 1-(parachlorofenilo-(2'-pirydylo)-metylo/-4-hydroksyetoksyetylo-piperazyny, o temperaturze topnienia 175—176°C.

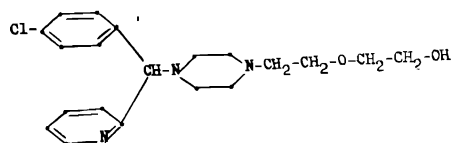
1-parachlorofenilo-1-(2'-pirydylo)-metanol stosowany jako substancję wyjściową wytwarza się według N. H. Cantwell'a i E. V. Brown'a, J. Am. Chem. Soc. 75, 1489 (1953). 1-hydroksyetoksyetylopiperazynę wytwarza się działaniem piperazyny na 2-(2'-chloroetoksy)-etanol, analogicznie jak E. Fourneau i I. Ribas, Bull. Soc. Chim. 41, 1046 (1927).

Zastrzeżenia patentowe

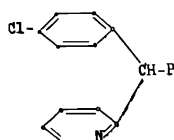
1. Sposób wytwarzania nowej pochodnej piperazyny, 1-(p-chlorofenilo-(2'-pirydylo)-metylo/-4-hydroksyetoksyetylopiperazyny, racemicznej lub optycznie czynnej o wzorze 1, znamienny tym, że pochodną o wzorze ogólnym 2, poddaje się reakcji z pochodną o wzorze $Q-CH_2-CH_2-OH$, w których to wzorach P i Q oznaczają parę rodników, która w reakcji daje ugrupowanie o wzorze 3, przy czym reakcja ta odbywa się z usunięciem cząsteczki kwasu YH, w którym Y oznacza atom chlorowca lub rodnik o wzorze XSO_4^- ; XSO_3^- ; $X_1SO_3^-$, w którym X oznacza rodnik alkilowy, posiadający najwyżej 4 atomy węgla, a X_1 oznacza rodnik arylowy, zawierający najwyżej 9 atomów węgla i jeżeli jest to pożądane, rozdziela się optyczne izomery albo wytwarza sole addycyjne z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się związki, w których P oznacza symbol Y, a Q oznacza rodnik o wzorze 4.

Rhône — Poulenc S. A.

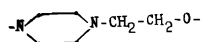
Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy



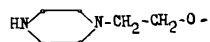
WZOR 1



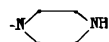
WZOR 2



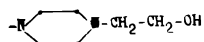
WZOR 3



WZOR 4



WZOR 5



WZOR 6