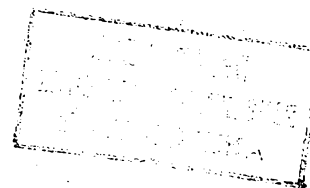




ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО СССР
(ГОСПАТЕНТ СССР)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



1

2

(21) 4905646/04

(22) 24.01.91

(46) 23.08.93. Бюл. № 31

(71) Физико-химический институт им. А.В.Богатского и Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР

(72) С.А.Андронати, М.Л.Бондарев, В.И.Му-
сиенко, А.С.Яворовский, Г.В.Лемпарт,
Н.Я.Головенко, Т.А.Воронина, С.Б.Середе-
нин, Г.М.Молодавкин и А.Я.Корнеев

(73) Физико-химический институт им.А.В.Богатского и Научно-исследовательский институт фармакологии Российской АМН.

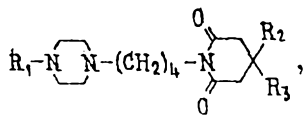
(56) Патент США № 4182763,
кл. А 61 К 31/505, 1978.

Патент США № 4423049,
кл. А 61 К 31/505, 1983.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-(1-ПИПЕРАЗИНИЛ)БУТИЛГЛУТАРИМИДОВ

(57) Использование изобретения: в качестве биологически активных соединений в медицине. Сущность изобретения: продукт: N-(1-пиперазинил)бутилглютаримиды общей формулы $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CR}_2\text{R}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$, где R_1 -арил или гетарил, R_2 и R_3 - H или алкил, или $\text{R}_2 + \text{R}_3 = -(\text{CH}_2)_4-$, выход 60%. Реагент 1: соответствующая глютаровая кислота. Реагент 2: водный раствор аммиака. Условия реакции: упаривание, выдерживание при 100-150°C. Реагент 3: 1,4-дибромбутан. Условия реакции: в среде кипящего ацетонитрила. Реагент 4: 1-арил- или 1-гетарилпиперазин. Условия реакции: в среде ароматического углеводорода в присутствии щелочи и краун-эфира при нагревании.

Изобретение относится к способу получения производных 1-арил-, гетарилпиперазинов, конкретно, N-(1-пиперазинил)бутилглютаримидов формулы (1)

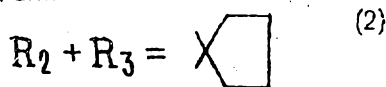


где R_1 - арил, гетарил

R_2 - H, алкил

R_3 - H, алкил

либо

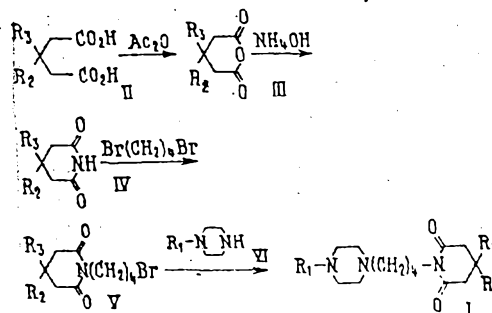


Приведенные соединения обладают выраженной психотропной активностью и

один из них буспирон ($\text{R}_2 + \text{R}_3 = \text{Cyclohexane ring}$, $\text{R}_1 = \text{N-piperazine}$)

является фармацевтическим препаратом анксиолитического действия.

Известен способ получения N-(1-пиперазинил)бутилглютаримидов, по которому 3,3-дизамещенные 4-бромбутилглютаримиды (V) получают по следующей схеме



Кислоты (II) вначале превращают в ангидриды (III), а затем кипячением в водном

растворе аммиака получают соответствующие имиды (IV), алкилируют 1,4-дибромбутаном превращая в 4-бромбутильные производные (V). Реакцией 1-арил-, или гетарилпиперазина (VI) с 4-бромбутилгларимидом (V) получают соответствующие N-(1-пиперазинил)бутилгларимиды (I).

Этот способ выбран в качестве прототипа.

В соответствии с прототипом N-(1-пиперазинил)бутилгларимид получают в 4 стадии:

1 стадия: получение 3-метил-3-пропилгларитового ангидрида (III: $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_3\text{H}_7$). 70 г (0,37 моль) 3-метил-3-пропилгларитовой кислоты растворяют в 110 мл уксусного ангидрида и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Раствор концентрируют до темного масла, которое перегоняют при температуре 111°C и давлении 0,1 мм т.ст., получая 53,2 г (выход 84,5%). При стоянии бесцветный сироп ангидрида кристаллизуется в белое твердое вещество.

2 стадия: получение 3-метил-3-пропилгларитимида (IV: $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_3\text{H}_7$). 10 г (0,06 моль) 3-метил-3-пропилгларитового ангидрида добавляя малыми порциями к 120 мл концентрированного аммиака. После добавления смесь осторожно кипятят с обратным холодильником и перемешивают в течение 4 ч. После охлаждения реакционной смеси желтое масло выпадает и затвердевает в виде стекла. После кристаллизации из изопропилового спирта получают 8 г (выход 80%) сырого продукта (IV) с $T_{\text{пл.}} = 110-112^\circ\text{C}$.

3 стадия: получение N-(4-бромбутил)-3-метил-3-пропилгларитимида (V: $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_3\text{H}_7$). Смесь 7-метил-3-пропилгларитимида (25 г, 0,15 моль), 1,4-дибромбутана (33,5 г, 0,15 моль) и поташа (40,6 г, 0,29 моль) перемешивают в течение 16 ч в 250 мл кипящего ацетонитрила. Неорганические вещества отделяют фильтрацией, фильтрат концентрируют до маслообразного состояния, а затем перегоняют при температуре $165-190^\circ\text{C}$ и давлении 0,09 мм рт.ст. получая 42,5 г (выход 95%).

4 стадия: получение 3-метил-3-пропил-N-[4-[4-(2-пиримидинил)-1-пиперазинил]бутил]гларитимида (1: $R_1 =$

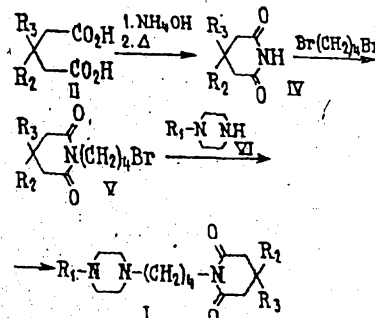
$\begin{matrix} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{matrix}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 =$

C_3H_7). Смесь N-(4-бромбутил)-3-метил-3-пропилгларитимида (5 г, 0,016 моль), 1-(2-пиримидинил)пиперазина (2,62 г, 0,016 моль) поташа (6,6 г, 0,048 моль) и йодистого калия (0,5 г) перемешивают в 200 мл кипящего ацетонитрила приблизительно 18 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в

вакууме получая масло, которое очищают в виде дигидрохлорида. После перекристаллизации из изопропилового спирта получают 5 г продукта (выход 70%) с $T_{\text{пл.}} = 188-204^\circ\text{C}$.

Недостатками прототипа являются сложность, обусловленная многостадийностью способа и многочисленностью операций по выделению и очистке промежуточных веществ, а также сравнительно низкий выход целевых продуктов.

Способ описывается следующей схемой:



Предлагаемый способ осуществляется следующим образом. Соответствующую гларитовую кислоту растворяют в водном аммиаке и упаривают досуха. Твердый остаток выдерживают при $140-150^\circ\text{C}$ в течение 5-6 ч и охлаждают. Полученный гларитимид (IV) перекристаллизовывают из изопропанола. Затем к гларитимиду (IV) добавляют 1,4-дибромбутан и поташ, перемешивают в течение 16 ч в кипящем ацетонитриле, фильтрат концентрируют до маслообразного состояния, перегоняют при пониженном давлении и получают (V). Далее его смешивают с 1-(2-пиримидинил)пиперазином, гидроксидом натрия, краун-эфиром в бензоле и кипятят при перемешивании 12 ч. Фильтрат упаривают и перекристаллизовывают из изопропанола, получая целевой продукт 1. Предлагаемый способ получения N-(1-пиперазинил)бутилгларитимидов формулы I позволяет упростить и сократить время синтеза до 31-32 ч с 41-42 ч при повышении выхода целевых продуктов с 45 до 60%. Заявляемый способ иллюстрируется следующим примером.


Пример 1. 3-метил-3-пропил N-4-4-(2-пиримидинил)-1-пиперазинил бутил гларитимид получают в 3 стадии:

1 стадия: получение 3-метил-3-пропилгларитимида (IV: $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_3\text{H}_7$). 86,6 г (0,46 моль) 3-метил-3-пропилгларитовой кислоты растворяют в 130 мл (1,9 моль) 28% водного аммиака и упаривают досуха. Твердый остаток выдерживают при $140-150^\circ\text{C}$ на масляной бане в течение 5-6 ч, а затем охлаждают. Затвердевший остаток перекристаллизовывают из изопропанола, пол-

учая 68,5 г (выход 88%) продукта Т.пл. 110–112°C.

II стадия: получение N-(4-бромбутил)-3-метил-3-пропилглутаримида (V: R₂ = CH₃, R₃ = C₃H₇). Смесь 7-метил-3-пропилглутаримида (25,4 г, 0,15 моль), 1,4-дибромбутана (32,4 г, 0,15 моль) и поташа (40,0 г, 0,29 моль) перемешивают в течение 16 ч в 250 мл кипящего ацетонитрила. Неорганические вещества отделяют фильтрацией, фильтрат концентрируют до маслообразного состояния, а затем перегоняют при температуре 184–200°C и давлении 0,1 мм рт.ст., получая 42 г (выход 92%).

III стадия: получение 3-метил-3-пропил-N-[4-(4-(2-пиримидинил)-1-пиперазинил)бу-

тил]глутаримида (1: R₁ = , R₂ = CH₃, R₃ =

CH₃H₇). Смесь N-(4-бромбутил)-3-метил-3-пропилглутаримида (24,3 г, 0,08 моль), 1-(2-пиримидинил)пиперазина (13,1 г, 0,08 моль), 9,6 г (0,24 моль) гидроксида натрия, 2,02 г (0,01 моль) 15-краун-5 в 250 мл бензола кипятят при перемешивании в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтруют, упаривают в вакууме, добавляют 200 мл воды, выпавший маслообразный осадок отделяют и очищают в виде дигидрохлорида.

После перекристаллизации из изопропанола получают 27,6 г продукта (выход 75%) с Т.пл. = 187–203°C.

Аналогично получают:

3-Этил-3-метил-N-[4-(4-(2-пиримидинил)-1-пиперазинил)бутил]глутаримид гидрохлорид Т.пл. 196–197°C.

3,3-Тетраметилен-N-[4-(4-(2-пиримидинил)-1-пиперазинил)бутил]глутаримид гидрохлорид Т.пл. = 206–207°C.

3,3-Тетраметилен-N-[4-(4-фенил-1-пиперазинил)бутил]глутаримид гидрохлорид Т.пл. = 218–220°C.

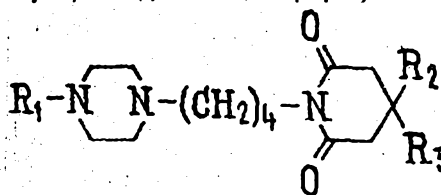
3,3-Тетраметилен-N-[4-(4-(2-пиримидинил)-1-пиперазинил)бутил]глутаримид гидрохлорид Т.пл. = 172–174°C.

3,3-Тетраметилен-N-[4-(4-(о-метоксифенил)-1-пиперазинил)бутил]глутаримид дигидрохлорид Т.пл. = 172–175°C.

Предложенный способ получения N-(1-пиперазинил)бутилглутаримидов имеет следующие преимущества: упрощение синтеза за счет проведения процесса в 3 стадии вместо четырех; ускорение синтеза до 31–32 ч, вместо 41–42 ч, повышение выхода целевого продукта с 45 до 60%.

Формула изобретения

Способ получения N-(1-пиперазинил)бутилглутаримидов общей формулы I



где R₁ - арил или гетарил,

R₂ и R₃ - водород или алкил, или R₂ + R₃ вместе образуют -(CH₂)₄,

исходя из соответствующей глутаровой кислоты путем превращения ее в имид с последующим алкилированием полученного 4-бромбутилглутаримида 1-арил- или 1-гетарилпиперазином при нагревании в среде органического растворителя в присутствии щелочного агента, отличающийся тем, что превращение в имид осуществляют обработкой глутаровой кислоты водным раствором аммиака, упариванием и выдерживанием остатка при 100–150°C, а обработку 4-бромбутилглутаримида осуществляют в присутствии краун-эфира с использованием в качестве органического растворителя ароматического углеводорода, а в качестве щелочного агента-щелочи.

Редактор

Составитель М. Бондарев

Техред М. Моргентал

Корректор Н. Король

Заказ 3005

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101