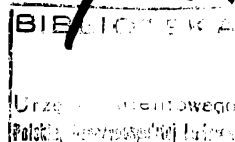


Opis wydano drukiem 16 listopada 1963 r.

*COZ 57/80.*



# **POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ**

## **OPIS PATENTOWY**

Nr 47530

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

**May & Baker Limited**  
Dagenham, Wielka Brytania

### **Sposób wytwarzania pochodnych N-fenylopiperazyny**

Patent trwa od dnia 13 lipca 1962 r.

Pierwszeństwo: 14 lipca 1961 r. (Wielka Brytania)

Patent dodatkowy do patentu nr 46581

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych N-fenylopiperazyny stosowanych w terapii i stanowi on rozwinięcie wynalazku opatentowanego pod nr 46581.

W opisie patentowym nr 46581 podany jest sposób wytwarzania związków N-fenylopiperazyny o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru lub rodnik trójfluorometylowy, a  $R_2$  oznacza atom wodoru lub rodnik nitrowy, aminowy, jedno- lub dwualkiloaminowy, jedno- lub dwuhydroksyaminowy, acyloamidoalifatyczny (łącznie z sulfonamidowym) lub N-alkiloacyloamidoalifatyczny w pozycji meta lub para pierścienia fenyłowego. We wspomnianym opisie patentowym podano, że związki te oraz ich sole addycyjne z kwasami oznaczają się właściwościami terapeutycznymi

o działaniu psychotropowym i stosowane są w leczeniu zaburzeń psychicznych.

Obecnie, w wyniku dalszych poszukiwań i doświadczeń nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze 1 z łańcuchem etylenowym między grupami piperazynylową i fenyłową, zastąpionym przez grupę  $-CH_2-CH(OH)-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$  lub grupę o wzorze 2 posiadają także farmakologiczne i psychotropowe właściwości zalecane do wykorzystania w leczeniu zaburzeń psychicznych.

Według wynalazku wytwarza się dotąd nieznanne związki N-fenylopiperazyny o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza grupę  $-CH_2-CH(OH)-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$  lub grupę o wzorze 2, a R oznacza atom wodoru lub grupę nitrową albo aminową lub grupę alkiloaminową, dwualkiloaminową,

jednohydroksyalkiloaminową, dwu- (hydroksyalkilo)-aminową, acyloamidoalifatyczną lub alkanosulfonamidową, zawierającą najwyżej 6 atomów węgla, jak również ich sole addycyjne z kwasami. Związki o wzorze 3 posiadają powyżej podane właściwości, a korzystnymi związkami w leczeniu zaburzeń psychicznych są te, w których X oznacza  $-CH_2-CH(OH)-$  lub grupę o wzorze 2, a R oznacza atom wodoru lub grupę aminową albo dwumetyloaminową. Szczególne znaczenie mają 1,2'-(p-aminofenylo)-2'-hydroksyetylo-4-(m-trójfлуorometylofenylo)-piperazyna, 1,2'-(p-dwumetyloaminofenylo)-2'-hydroksyetylo-4-(m-trójfлуorometylofenylo)-piperazyna i 1,1'-metylo-2'-fenyloetylo-4-(m-trójfлуorometylofenylo)-piperazyna i ich sole addycyjne z kwasami.

Nowe związki o wzorze 3 można wytworzyć stosując metody podane w opisie patentowym nr 46581 dla wytwarzania związków N-fenylo-piperazyny o wzorze ogólnym 1. Sposoby za pomocą których wytwarza się związki o wzorze 3 można określić, że obejmują poddawanie reakcji związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5, w których P i Q oznaczają grupy wytwarzające w czasie reakcji ugrupowanie o wzorze 6, a X i R mają znaczenie podane poprzednio i jeżeli to pożądane, to w przypadku gdy w otrzymanym produkcie X stanowi  $-CH_2CO-$  lub  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ , redukuje się metodami znanymi per se, grupę pierwszą do  $-CH_2-CH(OH)-$ , a drugą do  $-(CH_2)_4-$  i dowolnie przekształca znanymi per se metodami grupę R w otrzymanym produkcie w inną grupę także objętą określeniem dla R.

Według odmiany sposobu, stanowiącego wynalazek związki o wzorze ogólnym 3 wytwarza się przez działanie N-m-trójfлуorometylofenylo-piperazyny na związek o wzorze ogólnym 7, w którym Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub reszta estru siarkowego lub sulfonowego, a X i R mają znaczenie podane poprzednio.

Reakcję korzystnie jest prowadzić przez ogrzewanie reagentów w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak alkohol, na przykład etanol, keton, na przykład aceton, węglowodór szeregu benzenowego lub węglowodór chlorowany, w obecności środka wiążącego kwas, na przykład metalu alkalicznego lub jego pochodnej, takiej jak węglan metalu alkalicznego, alkoholan, amidek lub wodorek albo trzecieorzędowa zasada taka jak trójetiloamina. Jako środek wiążący kwas stosuje się dogodnie nadmiar N-m-trójfлуorometylofenylo-piperazyny.

Związki o wzorze 3, w którym X oznacza grupę  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ , a R oznacza grupę nitrową wytwarza się również przez poddanie reakcji N-m-trójfлуorometylofenylo-piperazyny z o-, m- lub p- nitrofenylobutadienem, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika, na przykład n-propanolu.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku, związki o wzorze ogólnym 3 wytwarza się przez działanie pochodnej aniliny o wzorze ogólnym 8 na związek o wzorze ogólnym 9, w których jeden z symboli  $Z_1$  i  $Z_2$  oznacza atom wodoru, a drugi — grupę  $-CH_2CH_2-Y$ , a symbole Y, X i R mają znaczenie podane poprzednio. Reakcję można prowadzić w obecności lub bez rozpuszczalnika oraz w obecności lub bez środka wiążącego kwas, lecz korzystnie prowadzi się ją w obecności rozpuszczalnika i środka wiążącego kwas, wymienionych w powyżej podanym sposobie.

Według dalszej odmiany sposobu, związki o wzorze 3, w którym R oznacza pierwszorzędową grupę aminową wytwarza się przez redukcję odpowiednich związków o wzorze 3, w którym R oznacza grupę nitrową za pomocą znanych per se metod dla redukcji grupy nitrowej do aminowej, na przykład przez katalityczne uwodornienie albo przez reakcję z wodnym roztworem siarczanu żelazawego lub przez reakcję z chlorkiem cynawym w kwasie solnym. Podobnie, związki o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza ugrupowanie  $-(CH_2)_4-$  można wytworzyć przez redukcję odpowiednich związków o wzorze 3, w którym X oznacza  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$  za pomocą metod znanych per se dla redukcji podwójnego wiązania etylenowego, na przykład przez katalityczne uwodornienie. Dalej, związki o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza ugrupowanie  $-CH_2-CH(OH)-$  można wytworzyć przez redukcję odpowiednich związków o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza  $-CH_2CO-$ , stosując ogólne metody dla redukcji grupy  $-CO-$  do  $-CH(OH)-$  znane z literatury chemicznej, na przykład traktowanie wodorkiem litowoglinowym.

Jak podano powyżej symbol R może oznaczać szereg różnie podstawionych grup aminowych. W zakres wynalazku wchodzi wytwarzanie związku zawierającego żądany podstawnik przez początkowe wytworzenie związku o innym niż żądanym podstawniku i następnie przekształcenie tego podstawnika w pożądany. W ten sposób związki w których R oznacza grupę acyloamidową można wytworzyć z odpowiednich amin pierwszorzędowych za pomocą zna-

nych metod acylacji, takiej jak acetylowanie przy użyciu bezwodnika octowego lub formylowanie przy użyciu kwasu mrówkowego. Takie grupy acyloamidowe można przekształcić w grupę aminową za pomocą hydrolizy według znanych metod hydrolizowania amidów lub w grupy alkiloaminowe przez redukcję. Związki, w których R oznacza grupę jednohydroksyalkiloaminową można wytworzyć przez reakcję odpowiednich związków aminy pierwszorzędowej, na przykład z chloromrówczanem chloroetylu i następną alkaliczną hydrolizę, albo przez reakcję z tlenkiem alkilenu, takim jak tlenek etylenu. Związki w których R oznacza grupę dwu-(hydroksyalkilo)-aminową można wytworzyć ze związków, w których R oznacza pierwszorzędową grupę aminową przez reakcję z tlenkiem alkilenu.

Pod określeniem „metody znane per se” zastosowanym w opisie i zastrzeżeniach patentowych należy rozumieć metody przedtem stosowane lub opisane w literaturze.

Jeżeli związki o wzorze ogólnym 3 stosuje się do celów terapeutycznych w postaci soli addycyjnych z kwasami, to należy rozumieć, że w praktyce stosuje się tylko takie sole, które zawierają aniony stosunkowo nieszkodliwe dla organizmu zwierzęcego przy stosowaniu ich w dawkach leczniczych, tak aby korzystne właściwości fizjologiczne związków macierzystych nie były niszczone przez uboczne działanie przypisywane tym anionom. Innymi słowy brane są pod uwagę tylko sole nietoksyczne. Odpowiednimi solami addycyjnymi z kwasami są chlorowcowodorki (na przykład chlorowodorki), fosforany, azotany, siarczany, maleiniany, fumarany, cytryniany, winiany, metylosulfoniany, izetioniany i etylodwusulfoniany. Sole te wytwarza się z zasad o wzorze ogólnym 8 za pomocą metod stosowanych dla wytwarzania soli addycyjnych z kwasami. Na przykład sole addycyjne z kwasami można wytworzyć przez zmieszanie żądanej zasady z równoważną ilością kwasu nietoksycznego w rozpuszczalniku i przez następne wyosobnienie powstałej soli za pomocą odsączenia i jeżeli to konieczne odparowuje się część lub cały rozpuszczalnik. Sole te można oczyścić przez przekrystalizowanie albo za pomocą każdej innej metody stosowanej powszechnie do tego celu.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek. Przykład I. N-m-trójfliuorometylofenylopipery-na (wytworzona z 46,7 g bromowodorku według patentu nr 46581), bromohydryna p-nitrostyrenowa (20 g) i suchy toluen (500 ml) ogrzewa

się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się i przesącza, a przesącz przemywa wodą (500 ml) i suszy nad siarczanem magnezowym. Po odparowaniu roztworu toluenowego otrzymuje się olej, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i cykloheksanu daje DL-1,2'-(p-nitrofenylo)-2'-hydroksyetylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazynę (11,6 g, 38%), o temperaturze topnienia 75–78° C.

Przykład II. Roztwór DL-1,2'-(p-nitrofenylo)-2'-hydroksyetylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny (11,4 g) (wytworzonej według przykładu I) w etanolu (200 ml) uwodornia się nad 10%-owym katalizatorem niklem Raney'a pod ciśnieniem 14 Kg/cm<sup>2</sup> w temperaturze 30° C. Pozostałość stałą otrzymaną po odparowaniu, przekrystalizowuje się z mieszaniny izopropanolu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia 60–80° C) otrzymując DL-1,2'-(p-aminofenylo)-2'-hydroksyetylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazynę w postaci białokremowej mikrokryształicznej substancji (8,4 g, 80%), o temperaturze topnienia 120–120,5° C.

Przykład III. N-m-trójfliuorometylofenylopiperyazynę (24 g), p-nitrofenylobutadien (18 g) i n-propanol (250 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin i następnie roztwór zadaje węglem drzewnym, przesącza na gorąco i odparowuje do otrzymania brązowego oleju (43 g). Olej rozpuszcza się w izopropanolu (200 ml), a roztwór zadaje kwasem solnym (9,3 ml, d=1,18), oziębia lodem i przesącza. Surowy produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu i eteru otrzymując jednochlorowodorek 1,4'-p-nitrofenylobuten-2'-ylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny w postaci białodołkiej mikrokryształicznej substancji (24,5 g, 53%), o temperaturze topnienia 195–196° C.

Przykład IV. Jednochlorowodorek 1,4'-p-nitrofenylobuten-2'-ylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny (12 g) uwodornia się katalitycznie w roztworze metanolowym (200 ml) nad katalizatorem tlenkiem platyny (4%) pod ciśnieniem 35 KG/cm<sup>2</sup> w temperaturze maksymalnej 22° C, otrzymując jednochlorowodorek 1,4'-p-aminofenylobutylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny w postaci bezbarwnych igieł (5,7 g, 51%), o temperaturze topnienia 233–234° C (w zatopionej rurze próżniowej) po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolowego eteru.

Przykład V. Roztwór bromku p-nitrofenacylu (14,6 g) w suchym chloroformie (250 ml) dodaje się po kropli w temperaturze  $-20 \pm 3^\circ \text{C}$  do

mieszanego roztworu N-m-trójfliuorometylofenylo-piperazyny (27,5 g) w chloroformie (150 ml). Po zakończeniu dodawania zawieszinę miesza się w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  w ciągu 4 godzin, przesącza i przesącz odparowuje do konsystencji oleju, który krystalizuje w trakcie studzenia. Po roztarciu z eterem otrzymuje się 1-p-nitrofenacylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo) - piperazynę (13,9 g, 57%), o temperaturze topnienia  $104-107^{\circ}\text{C}$ . Chlorowodorek topnieje w temperaturze  $168-172^{\circ}\text{C}$ .

Przykład VI. Roztwór 1-p-nitrofenacylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny (10 g) (wytworzonej według przykładu V) w metanolu (150 ml) uwodornia się nad katalizatorem nikiem Raney'a w temperaturze  $23^{\circ}\text{C}$  pod ciśnieniem około  $18\text{ kg/cm}^2$  otrzymując 1-p-aminofenacylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo) - piperazynę (5,4 g, 59%), o temperaturze topnienia  $163-166^{\circ}\text{C}$  po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu izopropanolu.

Przykład VII. m-trójfliuorometyloanilinę (5,1 g), DL-N,N-bis-(2-chloroetylo)-2-fenylizopropylaminę (8,2 g), bezwodny węglan sodowy (3,4 g) i n-butanol (170 ml) miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Po drugim dodaniu węglanu sodowego (3,4 g) kontynuuje się ogrzewanie w ciągu dalszych 4 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się, przesącza, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oleistą rozpuszcza się w etanolu, dodaje stężonego kwasu solnego i roztwór odparowuje do sucha. Po przekrystalizowaniu pozostałości z izopropanolu otrzymuje się chlorowodorek DL-1,1'-metylo-2'-fenyloetylo-4-m - trójfliuorometylofenylo-piperazyny (2,1 g, 17%), o temperaturze topnienia  $217-219^{\circ}\text{C}$ .

Przykład VIII. Mieszaninę DL-1,2'-(p-aminofenyl)-2'-hydroksyetylo-4-(m - trójfliuorometylofenylo)-piperazyny (2 g, wytworzonej według przykładu II) i formaldehydu (40%-owy wodny roztwór, 3 g) w metanolu (250 ml) uwodornia się nad nikiem Raney'a pod ciśnieniem  $42\text{ kg/cm}^2$  w temperaturze  $50^{\circ}\text{C}$ . Roztwór oddziela się od katalizatora i zagęszcza w próżni do sucha. Pozostałość stałą przekrystalizowuje się z wodnego roztworu metanolu (węgiel drzewny) i otrzymuje DL-1,2'-(p-dwumetyloaminofenyl)-2'-hydroksyetylo-4-(m - trójfliuorometylofenylo)-piperazynę (1,5 g, 70%), o temperaturze topnienia  $140-142^{\circ}\text{C}$ .

Przykład IX. Bezwodnik octowy (0,5 ml) dodaje się do roztworu 1,2'-(p-aminofenyl)-2'-hydroksyetylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo) - pi-

perazyny (0,5 g, wytworzonej według przykładu II) w wodzie (15 ml) zawierającego 2 n HCL (2 ml). Następnie dodaje się roztworu octanu sodowego (2 g) w wodzie (10 ml) i mieszaninę odstawia na okres 30 minut w temperaturze pokojowej. Po tym dodaje się mały nadmiar 2 n NaOH i produkt wyosabnia przez ekstrakcję chloroformem. Po odparowaniu roztworu chloroformowego i przekrystalizowaniu pozostałości z izopropanolu otrzymuje się 1,2'-(p-acetamidofenyl)-2'-hydroksyetylo-4-(m - trójfliuorometylofenylo)-piperazynę (0,3 g, 70%), o temperaturze topnienia  $207-208^{\circ}\text{C}$ .

#### Zastrzeżenia patentowe

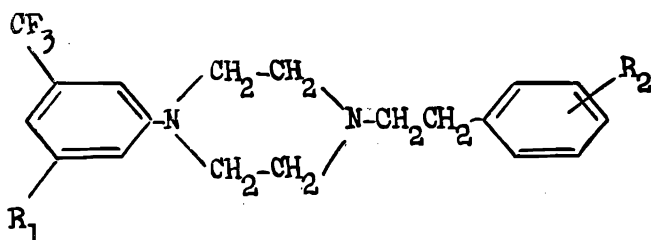
1. Sposób wytwarzania pochodnych N-fenyl-piperazyny o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza grupę  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  lub grupę o wzorze 2, a R oznacza atom wodoru lub grupę nitrową albo aminową, albo grupę alkiloaminową, dwualkiloaminową, jednohydroksyalkiloaminową, dwu(hydroksyalkilo)-aminową, acyloamidoalifatyczną lub alkanosulfonamidową, zawierającą najwyżej 6 atomów węgla, według patentu nr 46581 znamienny tym, że poddaje się reakcji związku o wzorze 4 i 5, w których P i Q oznaczają grupy wytwarzające w czasie reakcji ugrupowanie o wzorze 6, a X i R mają znaczenie podane poprzednio i jeżeli to pożądané, to w przypadku, gdy w otrzymanym produkcie X stanowi  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  lub  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  redukuje się znanymi metodami grupę pierwszą do  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ , a drugą do  $-(\text{CH}_2)_4-$  i dowolnie przekształca znanymi metodami grupę R w otrzymanym produkcie w inną grupę także objętą definicją dla R, a otrzymaną zasadę N-fenylpiperazyny przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że N-m-trójfliuorometylofenylo-piperazynę poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 7, w którym Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, a X i R mają znaczenie podane w zastrz. 1.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylpiperazyny we wzorze których X oznacza grupę  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ , a R — grupę nitrową, poddaje się reakcji N-m-trójfliuorometylofenylo-piperazyny z nitrofenylbutadienem.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że poddaje się reakcji pochodną aniliny o wzorze ogólnym 8, ze związkiem o wzorze ogólnym 9, w których jeden z symboli  $Z_1$  i  $Z_2$  oznacza atom wodoru, a drugi — grupę  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Y}$ , w której  $\text{Y}$  oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, a  $\text{X}$  i  $\text{R}$  mają znaczenie podane w zastrz. 1.
5. Sposób według zastrz. 2, 3 i 4, znamienny tym, że redukuje się znanymi per se metodami w otrzymanym produkcie grupę  $\text{X}$  oznaczającą  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$  lub  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  do grupy  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$  lub  $-(\text{CH}_2)_4-$ .
6. Sposób według zastrz. 1—5, znamienny tym, że w przypadku gdy  $\text{R}$  oznacza grupę

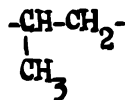
nitrową, redukuje się grupę nitrową w otrzymanym produkcie za pomocą znanych metod do pierwszorzędowej grupy aminowej i dowolnie alkiluje się lub acyluje grupę aminową otrzymując pochodną N-fenylopi-perazyny określoną w zastrz. 1, we wzorze której  $\text{R}$  oznacza grupę alkiloaminową, dwualkiloaminową, jednohydroksyalkiloaminową, dwu(hydroksyalkilo)-aminową, acylo-amidoalifatyczną lub alkanosulfonamidową.

May & Baker Limited

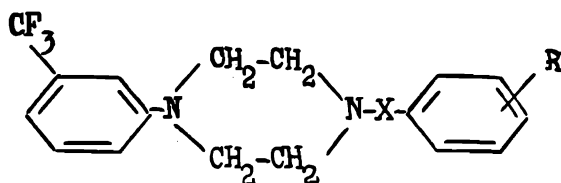
Zastępca: inż. Józef Felkner  
rzecznik patentowy



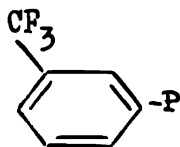
WZÓR 1



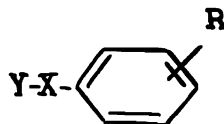
WZÓR 2



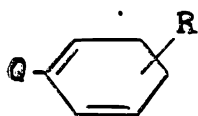
WZÓR 3



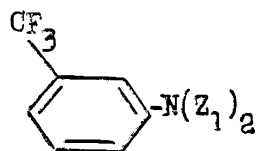
WZÓR 4



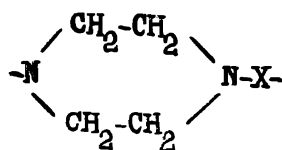
WZÓR 7



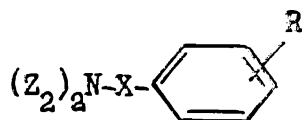
WZOR 5



WZOR 6



WZOR 6



WZOR 9