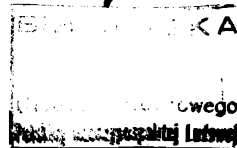


COZOL 57/80.



# POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

## OPIS PATENTOWY

Nr 47529

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

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

### Sposób wytwarzania nowych 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<sub>1</sub> oznacza atom wodoru albo rodnik trójfluorometylowy, a R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru lub rodnik nitrowy, aminowy, jedno- lub dwualkilaminowy, jedno- lub dwu(hydroksyalkilo)-aminowy, acyloamidoalfatyczny w pozycji meta lub para pierścienia fenylowego, jak również soli addycyjnych tych związków. We wspomnianym patencie podano również, że związki te oraz ich sole addycyjne z kwasami odznaczają się właściwościami terapeutycznymi o działaniu psy-

chotropowym i stosowane są w leczeniu zaburzeń psychicznych.

Obecnie, w wyniku dalszych poszukiwań i doświadczeń, nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze 1, w którym podstawnik R<sub>2</sub> jest zastąpiony przez inaczej podstawioną grupę aminową albo przez grupę orto-aminową lub orto-nitrową, a łańcuch etylenowy między rodnikami piperazyńlowym i fenyłowym jest ewentualnie podstawiony przez grupę hydroksylową przy atomie węgla sąsiadującym z pierścieniem fenyłowym, 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 2, w którym X oznacza atom wodoru

lub grupę hydroksylową, a R oznacza grupę alliloaminową, rodnik N-alliloacyloamidoalifatyczny, acyloksyalkiloaminowy, alkoksykarbonyloaminowy, alkoksytiokarbonyloaminowy, karbamiloaminowy, tiokarbamiloaminowy, dwualkiloaminoalkiloaminowy, N-dwualkiloaminoalkiloacyloamidoalifatyczny lub alkoksykarbonyloalkiloaminowy, zawierający najwyżej 6 atomów węgla, albo jednopierścieniową heterocykliczną grupę o 5 lub 6 członach, zawierającą azot, połączoną poprzez atom azotu z pierścieniem fenylovym (na przykład 2-ketooksazolidynową lub piperidynową), albo grupę ortoaminową lub orto-nitrową. Związki o wzorze 2 posiadają podane powyżej właściwości, a korzystnymi związkami do leczenia zaburzeń psychicznych są te, w których R oznacza grupę orto-aminową lub grupę w pozycji meta lub para wybraną spośród grup alliloaminowej,  $\beta$ -acetoksyetyloaminowej, metoksykarbonyloaminowej, karbamiloaminowej, tiokarbamiloaminowej, etoksykarbonylometyloaminowej lub 2-ketooksazolidynowej. Szczególne znaczenie mają 1, 2'-(p- $\beta$ -acetoksyetyloaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyna, 1, 2'-(p-karbamiloaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyna, 1, 2'-(p-metoksykarbonyloaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyna, 1, 2'-(p-2-ketooksazolidynofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyna, 1, 2'-(p-tiokarbamiloaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyna, 1, 2'-(o-aminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyna, 1, 2'-(p-etoksykarbonylometyloaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyna, 1, 2'-(p-karbamiloaminofenilo)-2'-hydroksyetylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyna i 1, 2'-(p-alliloaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyna, jak również ich sole addycyjne z kwasami.

Nowe związki o wzorze 2 można wytworzyć stosując metody podane w opisie patentowym nr 48.581 dla wytwarzania związków N-fenilopiperazyny o wzorze ogólnym 1. Sposoby, za pomocą których wytwarza się związki o wzorze 2 można ogólnie określić, że obejmują poddawanie reakcji związków o wzorze 3 ze związkami o wzorze 4, w których P i Q oznaczają grupy wytwarzające w czasie reakcji ugrupowanie o wzorze 5,  $X_1$  oznacza grupę  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(OH)-$  lub  $CH_2CO-$ , a R' oznacza grupę R o znaczeniu podanym poprzednio, albo znaną grupę zdolną do przekształcenia się w grupę R, na przykład w grupę nitrową lub amino-

wą w pozycji meta lub para pierścienia fenylowego, a gdy  $X_1$  w produkcie otrzymanym stanowi  $-CH_2CO-$ , redukuje się znanymi per se metodami tę grupę do  $-CH_2-CH(OH)-$  (na przykład przez obróbkę wodorkiem litowoglinowym) i jeżeli to pożądaną przekształca się znanymi per se metodami grupę R' w otrzymanym produkcie w grupę objętą określeniem dla R.

Według odmiany sposobu, stanowiącego wynalazek, związki o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez działanie N-m-trójfluorometylofenilopiperazyny na związek o wzorze ogólnym 6, w którym Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę 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 trzeciorzędowa zasada taka jak trójetyloamina. Środkiem wiążącym kwas jest zazwyczaj nadmiar N-m-trójfluorometylofenilopiperazyny. Albo też związki te o wzorze 2, w którym R oznacza grupę ortonitrową, wytwarza się przez poddanie reakcji N-m-trójfluorometylofenilopiperazyny z orto-nitrostyrenem, dowolnie w obecności rozpuszczalnika, na przykład n-propanolu.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez działanie pochodnej aniliny o wzorze ogólnym 7, na związek o wzorze ogólnym 8, 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 jest prowadzić ją w obecności rozpuszczalnika i środka wiążącego kwas, wymienionego w sposobie podanym powyżej.

Według dalszej odmiany sposobu, związki o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza grupę alkoksykarbonyloaminową, alkoksytiokarbonyloaminową, karbamiloaminową lub tiokarbamiloaminową, wytwarza się przez acylowanie związku o wzorze ogólnym 9, w którym X ma znaczenie podane poprzednio za pomocą estru kwasu chloromrówkowego, estru kwasu

tiochloromrówkowego, kwasu cyjanowego lub mocznika, tiocyjanianu lub tiomocznika. Jeżeli jako środek acylujący stosuje się ester kwasu chloromrówkowego albo kwasu trójchloromrówkowego, to korzystnie jest prowadzić reakcję przez ogrzewanie w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak chloroform. Acylowanie za pomocą kwasu cyjanowego prowadzi się przez traktowanie aminy o wzorze 9 w kwasie nieorganicznym, takim jak kwas solny, za pomocą wodnego roztworu cyjanianu metalu alkalicznego, takiego jak cyjanian sodowy. Acylowanie przez ogrzewanie aminy o wzorze 9 z tiocyjanianem amonowym lub tiomocznikiem daje produkt o wzorze 2, w którym R oznacza grupę tiokarbonyloaminową.

Aminy o wzorze ogólnym 9 można wytworzyć sposobami powyżej podanymi stosując jako substancje wyjściowe związki w których R' lub R stanowi grupę nitrową, po czym redukuje się znanymi per se metodami grupę nitrową w pierwszorzędową aminową.

Według dalszej odmiany sposobu, związki o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza grupę acyloksyalkiloaminową, wytwarza się przez acylowanie hydroksyalkiloaminy o wzorze 10 (w którym R<sub>3</sub> oznacza grupę hydroksyalkilową o 1—3 atomach węgla, a X ma znaczenie podane poprzednio) za pomocą kwasu tłuszczowego lub kwasu alkanosulfonowego o 1—3 atomach węgla, albo odpowiednim halogenkiem kwasowym lub bezwodnikiem. Na przykład, związki o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza grupę β-acetoksyetyloaminową, można wytworzyć przez reakcję związków o wzorze 10, w którym R<sub>3</sub> oznacza grupę β-hydroksyetylową z kwasem octowym w obecności środka kondensującego, takiego jak związek kompleksowy eteru z trójfluorkiem boru, co umożliwiła o-alkilację.

Aminy o wzorze 10 można wytworzyć przez reakcję aminy o wzorze ogólnym 9 z chloromrówczanem chloroalkilu i następnie doprowadzenie do wrzenia wytworzonego związku chloroalkoksykarbonyloaminowego z nadmiarem wodnego roztworu wodorotlenku sodowego lub potasowego.

Według dalszej odmiany sposobu, związki o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza grupę alliloaminową, dwualkiloaminoalkiloaminową lub alkoksycarbonyloalkiloaminową lub heterocykliczną aminową określoną poprzednio, wytwarza się przez poddanie reakcji aminy o wzorze 9 ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze Y-R<sub>4</sub> (w którym R<sub>4</sub> oznacza grupę

allilową, dwualkiloaminoalkilową lub alkoksycarbonyloalkilową, a Y ma znaczenie podane poprzednio), lub ze zdolnym do reakcji dwu-estrem o wzorze Y-Z-Y (w którym Z oznacza resztę heterocyklicznego pierścienia i jest tego rodzaju, że ugrupowanie -NZ stanowi grupę heterocykliczną o 5 lub 6 członach, jak pirolidynową lub 2-ketooksazolidynową, a Y ma znaczenie podane poprzednio). Należy zaznaczyć, że jeżeli stosuje się środek alkilujący Y-R<sub>4</sub>, to w celu uniknięcia dwualkilowania i czwartorzędowania korzystnie jest aminę o wzorze 9 przed alkilowaniem jednoacylować. Po alkilacji, ochraniającą grupę acylową można usunąć według metod znanych per se, na przykład przez hydrolizę z rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu nieorganicznego, jak kwas solny. W ten sposób związki o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza grupę allilową można wytworzyć z amin o wzorze ogólnym 9, najpierw przez acylowanie za pomocą kwasu mrówkowego lub bezwodnika octowego, następnie poddanie produktu acyloamidowej reakcji z bromkiem allilu i hydrolizę powstałego związku N-alliloacyloamidowego za pomocą kwasu solnego. Podobnie można acylować aminy o wzorze ogólnym 9, a związki acetamidowe poddać reakcji z halogenkiem dwualkiloaminoalkilowym do wytworzenia N-dwualkiloaminoalkiloacetamidu, który po hydrolizie z kwasem solnym daje związek o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza grupę dwualkiloaminoalkiloaminową. Związki o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza grupę 2-ketooksazolidynową można wytworzyć przez poddanie reakcji aminy o wzorze ogólnym 9 z β-chloroetylochloromrówczanem, to jest ze związkiem o wzorze Y-Z-Y. Reakcja ta zazwyczaj odbywa się w 2 stadiach, dając jako początkowy produkt związek β-chloroetoksykarbonyloaminowy, który po potraktowaniu wodorotlenkiem potasowym w wodnym roztworze etanolu daje związek o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza grupę 2-ketooksazolidynową.

Według innej odmiany sposobu, związki o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza grupę orto-aminową wytwarza się przez redukcję odpowiednich związków o wzorze ogólnym 11, w którym R oznacza grupę nitrową, a X ma wyżej podane znaczenie, za pomocą metod znanych per se dla redukcji grupy nitrowej do grupy aminowej, na przykład przez katalityczne uwodornienie lub przez reakcję z wodnym roz-

tworem siarczanu żelazawego lub przez reakcję z chlorkiem cynawym w kwasie solnym.

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

Jeżeli związki o wzorze ogólnym 2 stosuje się do celów leczniczych w postaci soli addycyjnych z kwasami, to należy rozumieć, że w praktyce stosuje się tylko takie sole, jeśli chodzi o aniony, które dla organizmu zwierzęcego są stosunkowo nieszkodliwe przy stosowaniu w dawkach leczniczych, tak aby korzystne właściwości fizjologiczne związków macierzystych nie zostały zniweczone ubocznym działaniem przypisywanym 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 etyldowusulfoniany. Sole te tworzą się z zasad o wzorze ogólnym 2 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 nietoksycznego kwasu w rozpuszczalniku i przez następne wyosobnienie otrzymanej soli za pomocą odsączenia i jeżeli to konieczne odparowuje się część lub cały rozpuszczalnik. Sole te można oczyścić przez przekrystalizowanie lub za pomocą każdej innej metody stosowanej powszechnie do tego celu.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek.

**Przykład I.** Związek kompleksowy eteru z trójfluorkiem boru (23,2 g) dodaje się po kropli w temperaturze pokojowej do roztworu 1,2'-(p-β-hydroksyetyloaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyny (12 g) w kwasie octowym lodowatym (120 ml). Następnie roztwór ogrzewa się do temperatury 65–70° C w ciągu 2 godzin, po czym oziębia się i alkalinizuje wodorotlenkiem amonowym. Zasadę ekstrahuje się chloroformem, a po odparowaniu roztworu otrzymuje się olej do którego dodaje się kwasu bromowodorowego (48% wagowych, 8,7 ml). Roztwór odparowuje się do sucha w temperaturze < 50° C, a pozostałość przekrystalizowana dwukrotnie z izopropanolu i eteru daje dwubromowoderek 1,2'-(p-β-acetoksyetyloaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyny (12,8 g, 71%), o temperaturze topnienia 176–180° C.

**Przykład II.** Roztwór cyjanianu sodowego (3,8 g) w wodzie (50 ml) dodaje się w ciągu ponad 10 minut w temperaturze 15–20° C do roztworu 1,2'-(p-aminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyny (19,6 g) w kwasie solnym (2 n, 58 ml) i wodzie (50 ml). Po 3 1/2 godzinym mieszanii w temperaturze pokojowej oddziela się produkt stały i przekrystalizowuje z wodnego roztworu metanolu otrzymując chlorowoderek 1,2'-(p-karbamylaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyny (11,0 g, 49%), o temperaturze topnienia 223–225° C.

**Przykład III.** Roztwór 1,2'-(p-aminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyny (15,9 g) w suchym chloroformie (50 ml) dodaje się po kropli w ciągu ponad godzinę w temperaturze pokojowej do roztworu chloromrówczanu metylu (4,8 g) w chloroformie (100 ml). Następnie mieszaninę utrzymuje się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia i alkalinizuje wodnym roztworem trójetyloaminy. Po wymieszaniu oddziela się warstwę chloroformową i odparowuje ją do sucha. Pozostałość stałą przekrystalizowuje się z izopropanolu otrzymując 1,2'-(p-metoksykarbonyloaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazynę (12,2 g, 67%), o temperaturze topnienia 134–136° C.

**Przykład IV.** Roztwór wodorotlenku potasowego (3,58 g) w etanolu (50 ml) i wodzie (5 ml) dodaje się po kropli w ciągu ponad 45 minut do roztworu 1,2'-(p-β-chloroetoksykarbonyloaminofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazyny (15 g) w etanolu (150 ml) umieszczonego pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 2 godzin, zagęszcza do objętości 50 ml i wylewa do lodowatej wody (200 ml). Substancję stałą oddziela się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z wodnego roztworu izopropanolu otrzymując 1,2'-(p-2 - ketoaksazolidynofenilo) - etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazynę (7,6 g, 60%), o temperaturze topnienia 125–126° C.

**Przykład V.** 1,2'-(p-formamidofenilo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenilo)-piperazynę (10 g) i amidek sodowy (1,17 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w suchym toluenie (150 ml) w ciągu 1 godziny. Do powstałej zawiesiny dodaje się bromku allilu (3,5 g) w suchym benzenu (100 ml) w temperaturze 95° C w ciągu ponad 2 1/4 godzin, po czym mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną na łaźni parowej w ciągu dalszych 45 minut. Roztwór po przesączeniu przez „Hyflo Supercel” (środek filtra-

cyjny na bazie ziemi okrzemkowej) odparowuje się do konsystencji oleju, który rozpuszcza się w eterze i dodaje chlorowodór z eterem.

Otrzymuje się surowy chlorowodorek 1,2'-(p-N-allilo-N-formyloaminofenylo) - etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyny (9,3 g, 81%, temperatura topnienia 152—155° C), który ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z nadmiarem stężonego kwasu solnego w ciągu 4 godzin. Roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość przekształca się z etanolu i eteru otrzymując półwodzian dwuchlorowodoru 1,2'-(p-N-alliloaminofenylo)-etylo-4-(m - trójfluorometylofenylo)-piperazyny (5,7 g, 47%), o temperaturze topnienia 179—181° C.

Przykład VI. Mieszaninę 1,2'-(p-aminofenylo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyny (15 g) i tiocyjanianu amonowego (3,9 g) ogrzewa się na łaźni olejowej w ciągu 1 godziny do temperatury 150° C. Następnie dodaje się alkoholu amyloвого (120 ml) i mieszaninę mieszając ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym oziębia do temperatury 25° C, rozcieńcza eterem naftowym (150 ml, temperatura wrzenia 60—80 C) i przesącza. Po przekształtowaniu pozostałości z n-butanolu otrzymuje się 1-(2-p-tiokarbamyloaminofenyloetylo)-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazynę, w postaci jasno-żółtej mikrokrystalicznej substancji (7,0 g 40%), o temperaturze topnienia 181—182° C.

Przykład VII. 1,2'-(p-aminofenylo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazynę (15,0 g), dwubromek czterometylenu (9,3 g) i bezwodny węglan sodowy (11,4 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z n-butanolem (150 ml) w ciągu 22 godzin. Zawiesinę przesącza się na gorąco, a przesącz odparowuje do sucha. Po przekształtowaniu pozostałości stałej z izopropanolu otrzymuje się 1,2'-(p-pirolidynofenylo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazynę (11,3 g, 65%), o temperaturze topnienia 130—132° C.

Przykład VIII. Mieszaninę 1,2'-(p-acetamidofenylo) - etylo - 4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyny (10,5 g), wodoru sodowego (1,4 g, 52% - owej zawiesiny w oleju mineralnym, to jest 1,1 równoważnika) i bezwodnego toluenu (200 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 20 godzin. Następnie roztwór chlorku 3-dwumetyloaminopropylu (3,1 g) w toluenie (11 ml) dodaje się po kropli w ciągu 1/2 godziny i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, po czym odparowuje ją do sucha. Pozostałość roztwarza się w chloroformie i wodzie, a war-

stwę chloroformową oddziela się i ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Kwaśny wodny roztwór alkalizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, a oleisty produkt ekstrahuje chloroformem. Przez potraktowanie osuszonego nad siarczanem magnezowym roztworu chloroformowego kwasem solnym i eterem otrzymuje się osad higroskopijnego dwuchlorowodoru 1,2'-(p-N-γ-dwumetyloaminopropylacetamidofenylo) -etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)- piperazyny, który odsącza się i przemywa bezwodnym acetonem. Produkt ten (10 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z kwasem solnym (100 ml, d=1,18) w ciągu 5 godzin. Po zalkalizowaniu oziębionego roztworu, następnej ekstrakcji chloroformem i odparowaniu wyciągów chloroformowych do sucha otrzymuje się stałą pozostałość 8,9 g). Po potraktowaniu roztworu etanolowego tego produktu kwasem solnym (4,5 ml, d=1,18) i następnie eterem otrzymuje się osad trójchlorowodoru (8,0 g). Po dwukrotnym przekształtowaniu z etanolu (96%) otrzymuje się trójchlorowodorek 1,2'-(p-N-γ-dwumetyloaminopropylaminofenylo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyny w postaci białokremowej mikrokrystalicznej substancji (4,9 g), o temperaturze topnienia 242—244° C.

Przykład IX. Bromowodorek 1-(m-trójfluorometylofenylo)piperazyny (14,1 g), o-nitrostyren (6,3 g) i węglan sodowy (4,8 g) poddaje się reakcji we wrzącym n-butanolu (250 ml) pod chłodnicą zwrotną w trakcie mieszania w ciągu 18 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha w próżni, a pozostałość ekstrahuje chloroformem i wodą. Wyciąg chloroformowy suszy się i zagęszcza pod próżnią do konsystencji oleju. Przez potraktowanie oleju w etanolu stężonym kwasem solnym (10 ml) i następnym odparowaniem pod próżnią do sucha otrzymuje się brązową substancję. Po dwukrotnym przekształtowaniu tej substancji z etanolu (węgiel drzewny) otrzymuje się chlorowodorek 1,2'-(o-nitrofenylo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyny (6,7 g, 36%) w postaci białej krystalicznej substancji, o temperaturze topnienia 238—240° C.

Związki trójfluorometylofenylo-piperazyny stosowane jako substancje wyjściowe w przytoczonych przykładach wytwarza się w sposób podany w polskim opisie patentowym nr 46581.

Przykład X. Chlorowodorek 1,2'-(o-nitrofenylo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyny (6,7 g) (wytworzony według przykładu IX) przekształca się w wolną zasadę przez potraktowanie wodnym roztworem amoniaku i eks-

trację chloroformem. Żółty olej otrzymany po zagęszczeniu wyciągu chloroformowego w próżni uwodornia się w metanolu (200 ml) nad niklem Raney'a pod ciśnieniem 49 kg/cm<sup>2</sup> w temperaturze 23° C. Po usunięciu katalizatora roztwór zagęszcza się do konsystencji oleju, który w czasie stygnięcia krystalizuje. Po przekrystalizowaniu substancji stałej z cykloheksanu otrzymuje się 1,2'-(o-aminofenylo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazynę (4,5 g, 81%), o temperaturze topnienia 60–61° C.

Przykład XI. Postępuje się w podobny sposób jak w przykładzie VIII, z tym że wychodzi się z DL-1-dwumetyloamino-2-chloropropanu i 1,2'-(p-acetamido)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyny i otrzymuje dwuchlorowodorek DL-1,2'-(p-N-2'-dwumetyloaminopropiloamino-fenylo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyny w postaci substancji stałej z wydajnością 27%. Związek ten po przekrystalizowaniu z etanolu topnie w temperaturze 262–265° C (z rozkładem).

Przykład XII. Chlorooctan etylu (3,6 g) dodaje się w ciągu ponad 15 minut do mieszaniny 1,2'-(p-aminofenylo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyny i węglanu sodowego (4,6 g) w etanolu (100 ml) wrzącej pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 24 godzin, a następnie odparowuje do sucha w próżni. Pozostałość ekstrahuje się chloroformem i wodą. Wyciąg chloroformowy suszy się i zagęszcza w próżni. Pozostałość stałą przekrystalizowuje się raz z izopropanolu i raz z cykloheksanu otrzymując 1,2'-(p-etoksykarbonylo-metyloaminofenylo)-etylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazynę (3,4 g, 27%), o temperaturze topnienia 89–91° C.

Przykład XIII. Przez potraktowanie roztworu 1,2'-(p-aminofenylo)-2'-hydroksyetylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyny (wytworzonej według polskiego opisu patentowego nr 46581 w wodnym roztworze kwasu solnego, wodnym roztworem cyjanianu sodowego, zasadniczo według przykładu II, otrzymuje się z wydajnością 35% 1,2'-(p-karbamylaminofenylo)-2'-hydroksyetylo-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazynę, o temperaturze topnienia 174–176° C po przekrystalizowaniu z izopropanolu i eteru.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych N-fenylo-piperazyny o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, a R oznacza grupę alliloaminową,

N-alliloacyloamidoalifatyczną, acyloksyalkiloaminową, alkoksykarbonyloaminową, alkoksytiokarbonyloaminową, karbamiloaminową, tiokarbamiloaminową, dwualkiloaminoalkiloaminową, N-dwualkiloaminoalkiloacyloamidoalifatyczną lub alkoksykarbonyloalkiloaminową, zawierającą najwyżej 6 atomów węgla, albo 5-cio lub 6-cio członową, zawierającą azot, jednopięścieniową grupę heterocykliczną, połączoną przez atom azotu z pierścieniem fenylowym lub grupę orto-aminową albo orto-nitrową, według patentu nr 46581, znamienne tym, że poddaje się reakcji związek o wzorze 3 z związkiem o wzorze 4, w których P i Q oznaczają grupy dające w wyniku reakcji ugrupowanie o wzorze 5, X<sub>1</sub> oznacza grupę -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(OH)- lub -CH<sub>2</sub>CO-, a R' oznacza grupę R o znaczeniu podanym poprzednio, albo znaną grupę zdolną do przekształcenia się w grupę R, a gdy X<sub>1</sub> w otrzymanym produkcie stanowi -CH<sub>2</sub>CO-, to redukuje się znanymi metodami tę grupę do -CH<sub>2</sub>-CH(OH)- i jeżeli to pożądané, przekształca się znanymi metodami grupę R' w otrzymanym produkcie w grupę objętą określeniem dla R i otrzymaną w ten sposób zasadę N-fenylo-piperazyny przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienne tym, że poddaje się reakcji N-m-trójfluorometylofenylo-piperazynę ze związkiem o wzorze ogólnym 6, 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, znamienne tym, że w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylo-piperazyny w której wzorze R oznacza grupę orto-nitrową, poddaje się reakcji N-m-trójfluorometylofenylo-piperazynę z orto-nitrostyrenem.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienne tym, że poddaje się reakcji pochodną aniliny o wzorze ogólnym 7, ze związkiem o wzorze ogólnym 8, w których to wzorach jeden z symboli Z<sub>1</sub> i Z<sub>2</sub> oznacza atom wodoru, a drugi — grupę -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y, przy czym Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, a X i R mają znaczenie podane w zastrz. 1.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienne tym, że w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylo-piperazyny, w których wzorze R oznacza grupę alkoksykarbonylo-

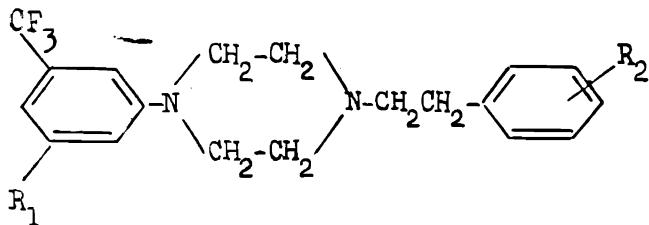
aminową, alkoksytiokarbonyloaminową, karbamylloaminową lub tiokarbamyloaminową, acyluje się związek o wzorze ogólnym 9, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, za pomocą estru kwasu chloromrówkowego, estru kwasu tiokloromrówkowego, kwasu cyjanowego, mocznika lub tiocyjanianu lub tiomocznika.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylpiperazyny we wzorze których R oznacza grupę acyloksyalkiloaminową, acyluje się hydroksyalkiloaminę o wzorze 10, w którym R<sub>a</sub> oznacza grupę hydroksyalkilową, zawierającą 1—3 atomów węgla, a X ma znaczenie podane w zastrz. 1, za pomocą kwasu tłuszczowego lub alkanosulfonowego, zawierającego 1—3 atomów węgla, albo odpowiednim halogenkiem kwasowym lub bezwodnikiem.
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylpiperazyny, we wzorze której R oznacza grupę alliloaminową, dwualkiloaminoalkiloaminową, alkoksykarbonyloalkiloaminową, lub grupę heterocykliczną, zawierającą azot, poddaje się reakcji aminę o wzorze 9, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze Y-R<sub>4</sub>, w którym Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, a R<sub>4</sub> oznacza grupę allilową, dwu-

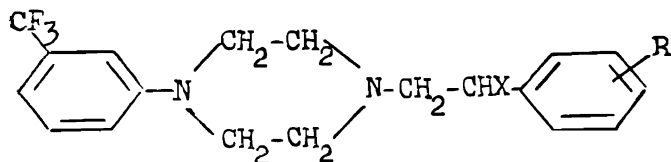
alkiloaminoalkilową albo alkoksykarbonyloalkilową, albo ze zdolnym do reakcji dwu-estrem o wzorze Y-Z-Y, w którym Z oznacza resztę pierścienia heterocyklicznego i jest tego rodzaju, że ugrupowanie -NZ stanowi grupę heterocykliczną o 5 lub 6 członach, a Y ma znaczenie podane poprzednio.

8. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że grupę aminową aminy stanowiącej substancję wyjściową ochrania się przez dokonanie przed alkilowaniem acylacji za pomocą zdolnego do reakcji estru Y-R<sub>4</sub> i ochraniającą grupę acylową usuwa przez hydrolizę po alkilacji.
9. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że acylację przeprowadza się za pomocą kwasu mrówkowego lub bezwodnika octowego, a hydrolizę prowadzi się w rozcieńczonym kwasie nieorganicznym.
10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylpiperazyny we wzorze której R oznacza grupę orto-aminową, redukuje się odpowiedni związek orto-nitrowy o wzorze 11, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, za pomocą metod znanych dla redukcji grupy nitrowej do aminowej.

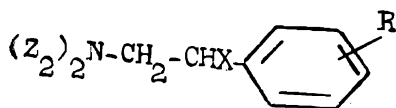
May & Baker Limited  
Zastępca: inż. Józef Felkner  
rzecznik patentowy



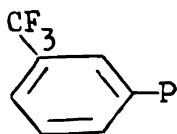
WZÓR 1



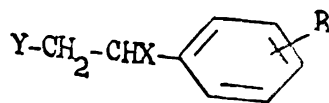
WZÓR 2



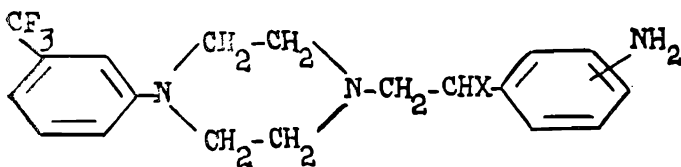
WZÓR 8



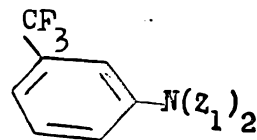
WZÓR 3



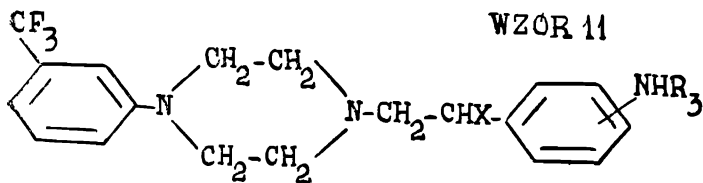
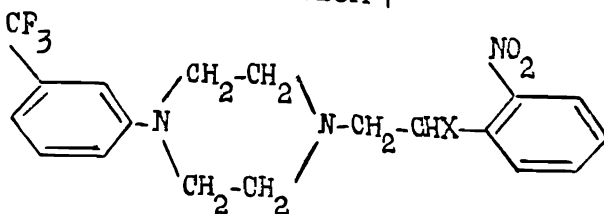
WZÓR 6



WZÓR 9

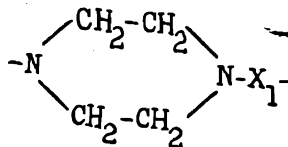


WZÓR 7



WZÓR 10

WZÓR 11



WZÓR 4

WZÓR 5