

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48172

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 28. I. 1961 (P 95 648)

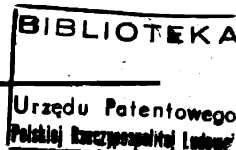
Pierwszeństwo: 2.II. 1960 dla zastrz. 16
9. IX. 1960 dla zastrz.
17-18
Wielka Brytania

Opublikowano: 14. VII. 1964

Kl. 12 p 6

MKP C 07 d 54/70

UKD



Właściciel patentu: May & Baker Limited, Dagenham (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-fenylpiperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych N-fenylpiperazyny o właściwościach terapeutycznych.

Nowe pochodne N-fenylpiperazyny stosowane w lecznictwie mają ogólny wzór 1, w którym X oznacza węglowodorowy łańcuch prosty, nasycony lub etylenowo nienasycony, o 2-4 atomach węgla, który może być podstawiony grupą alkilową lub hydroksylową albo obiema grupami alkilową i hydroksylową i w którym gdy łańcuch zawiera 4 atomy węgla atom węgla sąsiadujący z grupą fenyłową może być podstawiony przez grupę keto, Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną dowolnie przez jeden lub dwa podstawniki takie jak alkilowy, chlorowcoalkilowy (zwłaszcza nadchlorowcoalkilowy, taki jak trójfluorometylowy) i cyjanowy i atomów chlorowca (korzystnie fluor lub chlor), R₁ oznacza grupę w położeniu meta- lub para- dobraną z grupy aminowej albo podstawionej aminowej, jak grupa jednoalkiloaminowa, dwualkiloaminowa, jednohydroksyalkiloaminowa lub dwu(hydroksyalkilo)aminowa, albo grupę zdolną do przemiany w grupę aminową, taką jak acyloamidowa (łącznie z alkanosulfonamidową), N-alkiloacyloamidowa, karbamiloaminowa, (łącznie z N-alkilo podstawioną karbamiloaminową), alkoalksykarbonyloaminowa (łącznie z chloroalkoxykarbonyloaminową), lub grupę N-oksazolidonową, R₂ jest grupą znajdującą się w każdej pozycji niezajętej przez R₁ i oznacza grupę

2

nitrową lub każdą inną grupę objętą określeniem dla R₁ za wyjątkiem grupy N-oksazolidonowej.

Zarówno w opisie jak i w zastrzeżeniach wszystkie grupy alkilowe, chlorowcoalkilowe, 5 hydroksyalkilowe, acyloamidowe i alkoksylowe zawierają maksimum cztery atomy węgla.

Wspomniane związki mają właściwości farmakologiczne i psychotropowe i są stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych, przy czym wywierają szczególnie korzystny wpływ na nieprawidłową aktywność psychomotoryczną. Najkorzystniejszymi są związki o wzorze 1, w których Ar 10 oznacza niepodstawioną grupę fenyłową lub grupę fenyłową podstawioną pojedynczym rodnikiem fluorowym, chlorowym, metylowym albo trójfluorometylowym, a X oznacza grupę -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂ albo -CH₂-CH₂-CH₂-CO-.

Doniosłe znaczenie mają związki, w których Ar 20 oznacza grupę orto-chlorofenyłową albo orto- lub para-fluorofenyłową, X oznacza grupę -CH₂-CH₂- albo -CH₂-CH₂-CH₂-CO-, R₁ oznacza grupę para-aminową lub acetoamidową i R₂ oznacza grupę meta-aminową, acetoamidową lub nitrową, a zwłaszcza 25 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo) -etylo-4-o-chlorofenylpiperazyna, 1-2'-(3,4-dwuacetoamidofenylo)-etylo-4-o-chlorofenylpiperazyna, 1-2'-(3,4-dwuaminofenylo)-etylo -4-o-chlorofenylpiperazyna, 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo)-etylo-4-o-fluorofenylpiperazyna, 1,2'-(3,4-dwuacetoamidofeny-

lo)-etylo-4-o-fluorofenylopiiperazyna i ich sole addycyjne z kwasami. Związki o ogólnym wzorze 1 mają także znaczenie jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu innych substancji stosowanych w lecznictwie.

Według wynalazku pochodne N-fenylopiiperazyny o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez poddawanie reakcji związku o wzorze Ar-P ze związkami o wzorze ogólnym 2, w których to związkach P i Q stanowią takie grupy, które w wyniku reakcji dają ugrupowanie o wzorze 3, a Ar, R₁, R₂ i X mają znaczenie podane wyżej i jeżeli jest to pożądane przekształca się znanymi metodami jedną z dwóch lub obydwie grupy R₁ i R₂ w otrzymanym produkcie w inne grupy określone wyżej podanymi symbolami. Przez określenie „znane metody“ należy rozumieć metody przed tym stosowane lub opisane w literaturze chemicznej.

Według wynalazku związki N-fenylopiiperazyny o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez poddawanie reakcji N-fenylopiiperazyny o wzorze ogólnym 4, w którym Ar ma znaczenie podane poprzednio, ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w którym Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego, a X, R₁ i R₂ mają znaczenie podane powyżej. Reakcję prowadzi się korzystnie przez ogrzewanie reagentów w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak alkohol (na przykład n-butanol), keton (np. aceton), węglowodór benzenowy (np. benzen lub toluen) albo benzen chlorowcowany w obecności czynnika wiążącego kwasy, na przykład metalu alkalicznego lub jego pochodnych, jak węglan metalu alkalicznego, alkoholan, amidek lub wodorek albo trzeciorzędowej zasady, jak trójetyloamina. Czynnikiem wiążącym kwasy może być nadmiar fenylopiiperazyny o wzorze ogólnym 4.

Innym sposobem według wynalazku, pochodne N-fenylopiiperazyny o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez poddawanie reakcji pochodnej fenylowej o wzorze Ar-NV_{1/2} ze związkiem o wzorze ogólnym 6, przy czym we wzorach tych symbole V i W oznaczają jeden wodór, a drugi grupę -CH₂-CH₂-Y, a Y i pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej. Reakcję tę można prowadzić w obecności lub bez rozpuszczalnika obojętnego i w obecności lub bez czynnika wiążącego kwasy, lecz najkorzystniej jest prowadzić ją w rozpuszczalniku i w obecności czynnika wiążącego kwasy, jak podano wyżej w związku z ostatnio opisaną metodą (za wyjątkiem niestosowania jako środka wiążącego kwasy — fenylopiiperazyny o wzorze 4).

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza prosty, nasycony lub etylenowo nienasycony łańcuch węglowodorowy o 2 — 4 atomach węgla, który może być podstawiony alkilem lub grupą hydroksylową, albo może być podstawiony obiema grupami alkilową i hydroksylową można wytworzyć według innego sposobu stanowiącego również przedmiot wynalazku przez redukcję związku o wzorze ogólnym 7 znanymi metodami zredukowania grupy karbonylowej lub tiokarbo-

nylowej do grupy metylenowej, przy czym we wzorze tym 7 M oznacza atom tlenu lub siarki, 2 oznacza węglowodorowy łańcuch prosty, nasycony lub etylenowo nienasycony o 1 — 3 atomach węgla, korzystnie podstawiony alkilem lub grupą hydroksylową albo obiema tymi grupami, a Ar, R₁ i R₂ mają znaczenie podane wyżej. Jeżeli M oznacza tlen, to redukcję grupy karbonylowej korzystnie jest przeprowadzić przez potraktowanie wodorotlenkiem litowoglinowym, jeżeli zaś M oznacza siarkę, to redukcję grupy tiokarbonylowej najlepiej przeprowadzić za pomocą niklu Raney'a.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂- albo -(CH₂)₄- według innego sposobu według wynalazku wytwarza się przez poddawanie reakcji styrenu albo butadienu o ogólnym wzorze 8, (w którym n oznacza 0 lub 1, R₁ ma znaczenie podane powyżej, a pierścień benzenowy jest podstawiony w położeniu orto lub para przez grupę nitrową) z N-fenylopiiperazyną o wzorze ogólnym 4 i jeżeli jest to pożądane w otrzymanym produkcie redukuje się znanymi metodami grupę nitrową do aminowej, na przykład za pomocą chlorku cynawego i kwasu solnego i na życzenie w przypadku gdy n oznacza 1, redukuje się w produkcie otrzymanym podwójne wiązanie, na przykład przez katalityczne uwodornienie w obecności niklu Raney'a jako katalizatora, w celu otrzymania związku o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza czterometylen.

Według innego sposobu według wynalazku, związki o wzorze ogólnym 1, w którym X zawiera grupę -CH₂ sąsiadującą z atomem azotu pierścienia piperazyny, wytwarza się przez redukcję nitrylu o wzorze ogólnym 9, (w którym T oznacza -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- lub -(CH₂)₂-CO- albo taką grupę podstawioną grupą alkilową albo hydroksylową lub grupą alkilową i hydroksylową, a R₁ i R₂ mają znaczenie podane poprzednio), korzystnie przez katalityczne uwodornienie przy zastosowaniu katalizatora takiego jak nikiel Raney'a, w obecności N-fenylopiiperazyny o ogólnym wzorze 4. Te same związki można także otrzymać według innej postaci wynalazku przez redukcję aldehydu lub ketonu o ogólnym wzorze 10 (w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane poprzednio), którą dokonuje się wodorem cząsteczkowym w obecności katalizatora uwodorniania i N-fenylopiiperazyny o ogólnym wzorze 4.

Według jeszcze innej postaci wynalazku, związki te o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę acyloamidową w położeniu para pierścienia fenylowego, a R₂ oznacza grupę nitrową w pozycji meta wytwarza się przez nitrowanie znanymi metodami związku o wzorze ogólnym 11, (w którym symbole mają znaczenie podane poprzednio), na przykład stosując dymiący kwas azotowy w kwasie octowym lodowatym i bezwodniku octowym.

Według innej postaci wynalazku, związki o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę aminową albo grupę aminową podstawioną w po-

łożeniu para pierścienia fenyłowego, a R_2 oznacza grupę nitrową w położeniu meta otrzymuje się działaniem związku o wzorze 12, (w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, a pozostałe symbole mają znaczenie podane poprzednio) na amoniak lub aminę o wzorze NHR_3R_4 , w którym R_3 i R_4 są identyczne lub różne i każde z nich oznacza atom wodoru lub grupę alkilową albo hydroksyalkilową.

Przekształcenie grup R_1 i R_2 w produktach otrzymanych za pomocą wspomnianych metod, w inne grupy objęte tymi symbolami dokonuje się, jak wspomniano uprzednio, znanymi sposobami. Tak na przykład produkty w których R_2 oznacza grupę nitrową można poddawać redukcji, na przykład przez katalityczne uwodornienie, w celu wytworzenia związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 stanowi grupę aminową. Jeżeli jedna z grup albo obydwie R_1 i R_2 stanowią grupy aminowe, można je przekształcić a) w grupę alkiloaminową lub dwualkiloaminową przez alkilowanie, na przykład przez reakcję z estrem alkilowym w obecności środka wiążącego kwas, albo b) w podstawnik acyloamidowy przez acylowanie, jak acetylowanie przy zastosowaniu bezwodnika octowego albo przez formylowanie przy użyciu kwasu mrówkowego lub bezwodnika kwasu mrówkowooctowego, albo c) w grupę alkoksykarbonyloaminową przez reakcję z alkilowym chloromrówczanem lub d) w grupę jednohydroksyalkiloaminową przez reakcję z chloroalkilochloromrówczanem i następną hydrolizę alkaliczną, albo przez reakcję z tlenkiem alkilenowym, takim jak tlenek etylenu, lub e) w grupę dwu (hydroksy-alkilo)aminową przez reakcję z tlenkiem alkilenem, albo f) w grupę karbamiloaminową lub N-alkilokarbamiloaminową przez reakcję z cyjanianem metalu alkalicznego albo izocyjanianem alkalicznym, albo g) w przypadku tylko grupy R_1 — w grupę oksazolidonową przez reakcję z chloroetylochloromrówczanem i potraktowanie otrzymanego związku chloroetoksykarbonyloaminowego wodorotlenkiem metalu alkalicznego, w celu zamknięcia pierścienia. Jeżeli jedno lub obydwa R_1 i R_2 stanowi lub stanowią grupy acyloamidowe, można je przekształcić w podstawnik aminowy przez hydrolizę według znanych metod hydrolizy takich amidów albo w podstawnik alkiloaminowy przez redukcję, na przykład wodorotlenkiem litowoglinowym.

Jeżeli związki o wzorze ogólnym 1 stosuje się do celów terapeutycznych w postaci soli addycyjnych z kwasami, należy rozumieć, że w praktyce używa się tylko takie sole, które zawierają aniony stosunkowo nieszkodliwe dla organizmu zwierzęcego przy stosowaniu ich w terapeutycznych dawkach tak, że korzystne właściwości fizjologiczne związku macierzystego nie są niweczone działaniami ubocznymi przypisywanymi takim anionom lub rodnikom. 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, metanosulfoniany, etano-

dwusulfoniany i izotionian. Sole te można otrzymywać z zasad o wzorze ogólnym 1 za pomocą metod stosowanych przed tym dla wytworzenia soli addycyjnych z kwasami. Na przykład można je wytworzyć przez zmieszanie pożądanej zasady z równoważną ilością nietoksycznego kwasu w rozpuszczalniku i wydzielenie otrzymanej soli przez odsączenie, po czym jeśli to pożądane odparowuje się część albo cały rozpuszczalnik. Sole addycyjne z kwasami można oczyścić przez krystalizację albo każdą inną powszechnie stosowaną metodą.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek.

15 Przykład I. a) Metanosulfonian bromku 2-p-aminofenyletylu przygotowuje się przez katalityczne uwodornienie roztworu 460 g bromku 2-p-nitrofenyletylu w 3500 ml metanolu, zawierającego 130 ml kwasu metanosulfonowego, nad 2% tlenkiem platyny pod ciśnieniem 29 kg/cm². Po odparowaniu przesączonego roztworu otrzymuje się pozostałość krystaliczną, która po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru daje 428 g (73%) metanosulfonianu bromku 2-p-aminofenyletylu, o temperaturze topnienia 161°–162°C.

b) 56 g bezwodnego octanu sodowego, a następnie 750 ml bezwodnika kwasu octowego dodaje się do roztworu 180 g metanosulfonianu bromku 2-p-aminofenyletylu w 750 ml lodowatego kwasu octowego w temperaturze około 35°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze około 25°C w ciągu 20 minut, a następnie oziębia do temperatury 0° — +5°C w trakcie dodawania 66 ml dymiącego kwasu azotowego (c. wł. = 1,51) w ciągu dalszych 20 minut. Po tym mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 5°C i w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym wylewa do wody z lodem (około 8 kg). Produkt stały odsącza się, przemycza wodą (20 litrów) i przekrystalizowuje z mieszaniny 1300 ml izopropanolu i 70 ml metyletyloketonu, aby otrzymać bromek 2-(4-acetamido-3-nitrofenilo)-etylu (145 g, 83%), o temperaturze topnienia 128 — 129°C.

45 c) 41,1 g bromku 2-(4-acetamido-3-nitrofenilo)-etylu, 48,9 g N-fenylpiperazyny i 500 ml suchego toluenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Oziębioną mieszaninę reakcyjną odsącza się od bromowodoru fenylpiperazyny 50 (32,3 g, 93%) i przesącza odparowuje do żółtej krystalicznej pozostałości. Pozostałość ta, po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i cykloheksanu daje po oziębieniu do temperatury 0°C 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenilo)-etylo-4-fenylpiperazynę (43,2 g, 82%), o temperaturze topnienia 117 — 119°C.

50 Przykład II. Katalityczne uwodornienie roztworu 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenilo)-etylo-4-fenylpiperazyny (otrzymanej sposobem podanym w przykładzie I — 30 g) w metanolu (300 ml) nad niklem Raney'a (10%) pod ciśnieniem 5 kg/cm² daje po odparowaniu przesączonego roztworu i przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny izopropanolu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia

40–60°C) 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo) -etylo-4-fenylo-piperazynę w postaci włóknistych, białych igieł (4,4 g, 79%), o temperaturze topnienia 202–204°C.

Przykład III. 12 ml bezwodnika octowego dodaje się w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej do roztworu 5 g (0,014 M) 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo) -etylo-4-fenylo-piperazyny w 100 ml n kwasu octowego. W ciągu 90 minut miesza się roztwór w temperaturze pokojowej, a następnie wylewa do nadmiaru wody z lodem i alkalizuje (do wartości pH 9) dodając wodnego roztworu amoniaku. Mieszaninę reakcyjną odsadza się na noc w temperaturze około 0°C, wytrącone ciało stałe odsadza, suszy i następnie przekrystalizowuje ze 150 ml izopropanolu. Otrzymuje się 4,4 g (79%) 1-2'-(3,4-dwuacetamidofenylo) -etylo-4-fenylo-piperazyny, w postaci białych igiełek, o temperaturze topnienia 202–204°C.

Przykład IV. 20 g bromku 2-(4-acetamido-3-nitrofenylo)-etylu, 12,8 g N-o-chlorofenylo-piperazyny, 96 ml osuszonej trójetyloaminy i 300 ml osuszonego benzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Oziębioną mieszaninę reakcyjną przesadza się i przesącz przemywa 2 razy po 150 ml wody. Po odparowaniu osuszonego za pomocą $MgSO_4$ roztworu benzenowego otrzymuje się stałą pozostałość, która po dwukrotnym przekrystalizowaniu z izopropanolu daje 1,2'-(4-acetamido-3-nitrofenylo)-etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę (16,0 g; 57%).

Podobnie otrzymuje się 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenylo) -etylo-4-m-chlorofenylo-piperazynę (wydajność: 59%), temperatura topnienia 80–81°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia 60–80°C); 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenylo) -etylo-4-(m-trójf-luorometylofenylo)-piperazynę (wydajność: 88%), o temperaturze topnienia 95–98°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia 60–80°C); 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenylo)-etylo-4-o-fluorofenylo-piperazynę (wydajność 53%), o temperaturze topnienia 135–136°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu i 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenylo)-etylo-4-p-chlorofenylo-piperazynę (wydajność 65%), o temperaturze topnienia 157–160°C po przekrystalizowaniu z octanu etylu.

Przykład V. Przez katalityczne uwodornienie 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenylo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (wytworzonej sposobem podanym w przykładzie IV) otrzymuje się przy zastosowaniu metody z przykładu II z wydajnością 76% 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę o temperaturze topnienia 152–153°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu.

Podobnie wytwarza się 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo) -etylo-4-m-chlorofenylo-piperazynę (wydajność 80%), o temperaturze topnienia 130–140°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu; 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo) -etylo-4-(m-

trójf-luorometylofenylo) -piperazynę (wydajność 59%), o temperaturze topnienia 149–151°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu, 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo) -etylo-4-o-fluorofenylo-piperazynę (wydajność 77%), o temperaturze topnienia 164–166°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu i 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo)-etylo-4-p-chlorofenylo-piperazynę (wydajność 95%), o temperaturze topnienia 191–193°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia 60–80°C).

Przykład VI. Przez acetylowanie 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (wytworzonej sposobem opisanym w przykładzie V) otrzymuje się stosując metodę podaną w przykładzie III, z wydajnością 80% 1-2'-(3,4-dwuacetamidofenylo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę, o temperaturze topnienia 191–191,5°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu.

Podobnie wytwarza się 1-2'-(3,4-dwuacetamidofenylo)-etylo-4-m-chlorofenylo-piperazynę (wydajność 85%), o temperaturze topnienia 197–198°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu, 1-2'-(3,4-dwuacetamidofenylo) -etylo-4-(m-trójf-luorometylofenylo)-piperazynę (wydajność 59%) o temperaturze topnienia 164–165°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu i 1-2'-(3,4-dwuacetamidofenylo)-etylo-4-o-fluorofenylo-piperazynę (wydajność 68%), o temperaturze topnienia 193–194°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu.

Przykład VII. 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenylo)-etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę (30 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut z roztworem wodorotlenku potasu (10,5 g) w wodnym etanolu (360 ml; 1 : 1). Po rozcieńczeniu wodą (250 ml) i oziębieniu do temperatury 0°C wytrącony olej krystalizuje. Produkt stały odsadza się, przemywa wodą, suszy i przekrystalizowuje z mieszaniny izopropanolu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia 40–60°C), po czym otrzymuje się 1-2'-(4-amino-3-nitrofenylo)-etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę (22,4 g; 87%) o temperaturze topnienia 104–106°C.

Podobnie wytwarza się 1-2'-(4-amino-3-nitrofenylo)-etylo-4-fenylo-piperazynę (82% wydajność) o temperaturze topnienia 136–138°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i izopropanolu i 1-2'-(4-amino-3-nitrofenylo)-etylo-4-(m-trójf-luorometylofenylo)-piperazynę (wydajność 78%), o temperaturze topnienia 89°C po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu.

Przykład VIII. a) Przez katalityczne uwodornienie roztworu 1-2'-(4-amino-3-nitrofenylo)-etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (wytworzonej według przykładu VII, 40 g) w metanolu (350 ml) nad niklem Raney'a (10%) i pod ciśnieniem 32,3 kg/cm² otrzymuje się po odparowaniu przesączonego roztworu i po przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny izopropanolu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia 60–80°C), 1-2'-(3,4-dwuaminofenylo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę (33,5 g, 91%), o temperaturze topnienia 97–98°C. Po dalszym

przekrystalizowaniu temperatura topnienia może się podnieść do 98–99°C.

b) Tę podstawioną o-fenyleneodwuaminę można także wytworzyć przez ogrzewanie 1-2'-(4-amino-3-nitrofenylo) - etylo - 4-o-chlorofenylo-piperazyny (otrzymanej jak podano w przykładzie VII, 40 g), chlorku cynawego (175 g), etanolu (150 ml) i kwasu solnego (450 ml, c. wł. = 1,18) pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 1/2 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 0°C, a wytrącony chlorek cynowy odsacza i przemywa najpierw kwasem solnym (c. wł. = 1,18), a następnie acetonem. Wysuszony chlorek cynowy (115 g) rozpuszcza się po tym w wodzie (300 ml) i roztwór alkaliczuje za pomocą wodorotlenku sodowego, po czym ekstrahuje chloroformem. Po odparowaniu wysuszonych (za pomocą $MgSO_4$) połączonych wyciągów chloroformowych i przekrystalizowaniu pozostałości z mieszaniny izopropanolu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia 80°C) otrzymuje się 1-2'-(3,4-dwuaminofenylo)-etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę (26,6 g, 72%), o temperaturze topnienia 97–98°C. Dwuchlorowodorek ma temperaturę topnienia 270°C (rozkład) w zatopionej odpowietrzonej kapilarze.

Przykład IX. a) Metanosulfonian bromku 2-p-aminofenyletylu (wytworzony sposobem opisanym w przykładzie I, 59 g), suchą trójetyloaminę (20 g) i osuszony benzen (400 ml) miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 5–10°C. Następnie dodaje się w jednej porcji 22,5 g suchej trójetyloaminy, po czym natychmiast dodaje się roztworu chlorku metanosulfonylu (17,5 ml) w osuszonym benzenie (50 ml) w ciągu 20 minut w temperaturze 58°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut, oziębia do 0°C i przesacza. Przesącz przemywa się wodą (2 x 500 ml), suszy (z $MgSO_4$) i odparowuje do otrzymania jasnobrązowej krystalicznej pozostałości. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia 60–80°C) otrzymuje się bromek 2-p-metanosulfonoamidofenyletylu (34,5 g, 67%), o temperaturze topnienia 102–103°C.

b) Roztwór bromku 2-p-metanosulfonoamidofenyletylu (18,2 g) w mieszaninie kwasu octowego lodowatego (120 ml) i bezwodnika octowego (120 ml) wytwarza się w temperaturze 35°C po czym oziębia do 0°C i dodaje go w ciągu 5 minut do roztworu dymiącego kwasu azotowego (7 ml; c. wł. = 1,51) w lodowatym kwasie octowym (15 ml) i bezwodniku octowym (15 ml) w trakcie mieszania, w temperaturze od –5°C do 0°C. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze –5 do +3°C, a następnie wylewa do nadmiaru rozdrobnionego lodu. Produkt stały odsacza się, przemywa wodą, a następnie przekrystalizowuje z izopropanolu (200 ml) i otrzymuje bromek 2-(4-metanosulfonoamido-3-nitrofenylo) -etylu w postaci żółtych mikroigiełek (19 g; 90%), o temperaturze topnienia 101–102°C.

c) Bromek 2-(4-metanosulfonoamido-3-nitrofenylo) -etylu (18 g), N-o-chlorofenylo-piperazynę

(10,3 g), suchą trójetyloaminę (6,4 g) i osuszony benzen (250 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, a następnie oziębia i przesacza. Przesącz przemywa się wodą (3 x 100 ml), następnie suszy (z $MgSO_4$) i odparowuje do otrzymania oleju, który powoli krystalizuje przy rozcieraniu z zimnym etanolem. Po dwóch przekrystalizowaniach z etanolem otrzymuje się 1-2'-(4-metanosulfonoamido-3-nitrofenylo) - etylo - 4-o-chlorofenylo-piperazynę, w postaci żółtego mikrokrystalicznego ciała stałego (8,7 g; 27%), o temperaturze topnienia 107–108°C.

Przykład X. 4 g 1-2'-(4-metanosulfonoamido-3-nitrofenylo) - etylo - 4-o-chlorofenylo-piperazyny (wytworzonej, jak podano w przykładzie IX, rozpuszcza się w czterohydrofuranie (200 ml), zawierającym wodzian hydrazyny (3 ml; 98 – 100%). Czerwony roztwór ogrzewa się do temperatury 40°C i dodaje katalityczną ilość niklu Raney'a. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze około 40°C w ciągu 10 minut, a następnie w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Nadmiar niklu Raney'a dodaje się do mieszaniny, którą następnie ogrzewa się do wrzenia w ciągu kilku minut i przesacza przez ziemię okrzemkową. Po odparowaniu przesączu do sucha otrzymuje się 1-2'-(3-amino-4-metanosulfonoamidofenylo) - etylo - 4-o-chlorofenylo-piperazynę, w postaci białego, mikrokrystalicznego ciała stałego (3,6 g; 94%), o temperaturze topnienia 189–191°C. Po przekrystalizowaniu z wodnego metanolu temperatura topnienia może podnieść się do 193 – 195°C.

Przykład XI. 8,9 g 1-2'-(3-amino-4-metanosulfonoamidofenylo) - etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie X,) rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w roztworze kwasu octowego lodowatego (60 ml) w wodzie (160 ml). Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury około 5°C, zadaje bezwodnikiem octowym (15 ml) i pozostawia na okres 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie ponownie doprowadza się temperaturę do około 5°C przez dodanie tłuczonego lodu, przy czym wartość pH mieszaniny reakcyjnej nastawia się na 10 przez ostrożne dodawanie roztworu amoniaku (c. wł. 0,88). Wytrącony osad ekstrahuje się chloroformem i następnie przerabia w zwykły sposób, w celu otrzymania 1-2'-(3-acetamido-4-metanosulfonoamidofenylo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny w postaci bezbarwnych mikroigiełek (6,3 g, 63%), o temperaturze topnienia 174 – 175°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny metyletyloketonu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia 60 – 80°C).

Przykład XII. Bezwodnik kwasu propionowego (30 ml) dodaje się w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej do mieszanego roztworu 10 g 1-2'-(3,4-dwuaminofenylo) - etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (otrzymanej sposobem podanym w przykładzie VIII) w 100 ml n kwasu propionowego. Po 2 godzinach w temperaturze 25°C roztwór

wylewa się do nadmiaru wody z lodem, zawierającej wodny roztwór amoniaku (45 ml, c.wł. 0,88). Wytrącony osad odsącza się, suszy, a następnie przekrystalizowuje z 90 ml izopropanolu i otrzymuje 1-2'-(3,4-dwupropionoamidofenilo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę (6,2 g, 48%), o temperaturze topnienia 134–135°C.

Przykład XIII. a) Mieszaninę dymiącego kwasu azotowego (5,9 ml, c. wł. = 1,51) i kwasu siarkowego (4 ml, c. wł. = 1,84) dodaje się po kropli w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 0° ± 2°C do energicznie mieszanego roztworu bromku 2-p-aminofeniloetylu z hemisarczanem (30 g) w kwasie siarkowym (100 ml, c. wł. = 1,84). Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0° ± 2°C, po czym pozwala jej się ogrzać powoli, w ciągu 2 godzin do temperatury 20°C. Ciemno czerwoną mieszaninę reakcyjną dodaje się następnie po kropli do energicznie mieszanej mieszaniny tłuczonego lodu i wody (około 500 g), przy czym temperaturę utrzymuje się poniżej 5°C przez częste dodawanie małych ilości subtelnie rozdrobnionego stałego dwutlenku węgla. Delikatny żółty osad szybko się odsącza, przemycia małą ilością lodowatej wody (około 100 ml), osusza dobrze i następnie rozpuszcza w lodowatym kwasie octowym (250 ml). Do roztworu, który ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 15 minut dodaje się bezwodnika kwasu octowego (100 ml), a następnie bezwodnego octanu sodowego (100 g). Większą część kwasu octowego i bezwodnika usuwa się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość wylewa się na tłuczony lód (około 500 g). Lekko pomarańczowy osad odsącza się i rozpuszcza w chloroformie. Roztwór chloroformowy przemycia się wodą, suszy ($MgSO_4$) i odparowuje do otrzymania surowego ciała stałego, które po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i cykloheksanu stanowi bromek 2-(4-acetamido-2-nitrofenilo)-etylu (21,5 g, 62%) w postaci jasno-pomarańczowo-żółtej mikrokryształicznej substancji, o temperaturze topnienia 108–110°C.

b) Przez reakcję bromku 2-(4-acetamido-2-nitrofenilo)-etylu z dwoma równoważnikami N-fenylo-piperazyny sposobem opisanym w przykładzie I otrzymuje się z wydajnością 26% 1-2'-(4-acetamido-2-nitrofenilo) -etylo-4-fenylo-piperazynę, o temperaturze topnienia 137–139°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i cykloheksanu.

Przykład XIV. Przez katalityczne uwodornienie 1-2'-(4-acetamido-2-nitrofenilo) -etylo-4-fenylo-piperazyny (wytworzonej, jak podano w przykładzie XIII) otrzymuje się sposobem opisanym w przykładzie II z wydajnością 92% 1-2'-(4-acetamido-2-aminofenilo)-etylo-4-fenylo-piperazynę, o temperaturze topnienia 154–155°C po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu metanolu.

Przykład XV. Roztwór 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenilo)-etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (wytworzonej sposobem opisanym w przykładzie V 25 g) w czterowodorofuranie (400 ml) dodaje się

w ciągu 45 minut w temperaturze pokojowej do mieszanej zawiesiny wodorku litowoglinowego (10 g) w czterowodorofuranie (150 ml) w atmosferze azotu. Po zakończeniu dodawania, mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, następnie oziębia do 0°C i zadaje kolejno roztworem wody (6,8 ml) w czterowodorofuranie (50 ml), roztworem wodorotlenku sodowego (1,4 g) w (6,8 ml) wody i wodą (29 ml), miesza się w ciągu 30 minut i przesącza. Po odparowaniu przesącza do sucha otrzymuje się 1-2'-(3-amino-4-N-etyloaminofenilo)-etylo - 4-o-chlorofenylo-piperazynę (18,3 g; 76%) w postaci lekko czerwonych igieł, o temperaturze topnienia 136–138°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i cykloheksanu.

Przykład XVI. Przez działanie 1-2'-(3-amino-4-N-etyloaminofenilo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (wytworzonej sposobem opisanym w przykładzie XV) na bezwodnik kwasu octowego według metody podanej w przykładzie III otrzymuje się z wydajnością 74% 1-2'-(3-acetamido-4-N-etyloacetamidofenilo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę o temperaturze topnienia 198–199°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i lekkiej nafty (temperatura wrzenia 40–60°C).

Przykład XVII. Roztwór 2-chloroetylochloromrówczanu (1,4 ml) w suchym chloroformie (25 ml) dodaje się po kropli w ciągu 20 minut w trakcie mieszania do roztworu 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenilo)-etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (wytworzonej według przykładu V, 5 g) w suchym chloroformie (25 ml) w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, a następnie usuwa chloroform przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu i otrzymuje chlorowodorek 1-2'-(4-acetamido-3-N-β-chloroetoksykarbonyloaminofenilo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (2,9 g; 42%), o temperaturze topnienia 208–209°C.

Podobnie wytwarza się z chloromrówczanu metylowego 1-2'-(4-acetamido-3-N-metoksykarbonyloaminofenilo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę (z wydajnością 25%), o temperaturze topnienia 142–143°C po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu metanolu.

Przykład XVIII. Chlorowodorek 1-2'-(4-acetamido-3-N-β-chloroetoksykarbonyloaminofenilo)-etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (wytworzony w sposób opisany w przykładzie XVII, 1 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z roztworem wodorotlenku potasowego (0,63 g) w etanolu (10 ml) w ciągu 3 godzin, a następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem (około 50 g). Nasycenie chlorkiem sodowym powoduje wytrącenie się ciała stałego, które odsącza się i przekrystalizowuje z izopropanolu (10 ml), przy czym otrzymuje się 2-amino-5-3'-(2-4'-o-chlorofenylo-pipera-

zynioetylo) -fenylo-oksazolidon-2 (0,7 g; 85%), o temperaturze topnienia 163–169°C.

Przykład XIX. Roztwór cyjnanianu sodowego (0,46 g) w wodzie (15 g) dodaje się w trakcie mieszania do roztworu 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenylo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazyny (2,5 g) w 5 n kwasie izetonowym (2,7 ml) i wody (180 ml) w temperaturze 10–15°C. Roztwór miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, odstawia na noc, po czym alkalinizuje trójetyloaminą w temperaturze 0°C. Otrzymaną zawiesinę wytrząsa się z chloroformem i produkt nierozpuszczalny (1,8 g) zbiera się. Po przekrystalizowaniu z metanolu (25 ml) otrzymuje się 1-2'-(4-acetamido-3-ureido-fenylo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę w postaci bezbarwnych igieł (1,0 g; 36%), o temperaturze topnienia 204–5°C (rozkład).

Podobnie wytwarza się 1-2'-(3,4-dwuureidofenylo) -etylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę (31% wydajność) o temperaturze topnienia 258–260°C (rozkład) po przekrystalizowaniu z etanolu.

Przykład XX. a) Chlorek 4-chlorobutyrylu (140 g) dodaje się powoli w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej do mieszanej mieszaniny acetanilidu (50 g), chlorku glinowego (250 g) i dwusiarczku węgla (150 ml). Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną na cieplej łaźni wodnej (50–70°C) w ciągu 90 minut, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość wylewa się powoli przy energicznym mieszaniu do wody z lodem (4 kg) i produkt stały zbiera się przez odsączenie, po czym rozpuszcza w izobutylo-metyloketonie (1 litr). Roztwór ketonowy przemawia się wodą, suszy (z $MgSO_4$) i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do otrzymania stałej pozostałości, która po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu (500 ml) i metyloetyloketonu (200 ml) daje chlorek 4-p-acetamidofenylo-4-keto-butyli (48 g, 54%), o temperaturze topnienia 162–164°C.

b) Dymiący kwas azotowy (4,5 ml, c. wł. = 1,51) dodaje się w temperaturze 0–5°C do mieszanej mieszaniny lodowatego kwasu octowego (20 ml) i bezwodnika octowego (20 ml). Tę nitrującą mieszaninę utrzymuje się w temperaturze około 0°C w czasie dodawania do niej po kropki w ciągu 15 minut roztworu chlorku 4-p-acetamidofenylo-4-keto-butyli (10 g) w lodowatym kwasie octowym (45 ml) i bezwodniku octowym (45 ml). Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się ostrożnie do temperatury 35°C do całkowitego rozpuszczenia, następnie pozwala się jej ochłodzić do około 25°C i pozostawia w tej temperaturze na okres 18 godzin. Następnie mieszaninę wylewa się na lód (500 g) żółte ciało stałe odsadza, przemawia, suszy i przekrystalizowuje z izopropolanu, przy czym otrzymuje się chlorek 4-(4-acetamido-3-nitro) -fenylo-4-keto-butyli (6,8 g, 57%), o temperaturze topnienia 82–82,5°C.

Chlorek 4-(4-acetamido-3-nitro) -fenylo-4-keto-butyli (6,3 g), N-o-chlorofenylo-piperazynę (8,7 ml) i metyloetyloketon (100 ml) ogrzewa się pod

chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się w chloroformie (100 ml) i roztwór przemawia kolejno wodą (2 x 100 ml), normalnym wodnym roztworem amoniaku (50 ml) i wodą (100 ml). Przez odparowanie wysuszonego ($MgSO_4$) wyciągu chloroformowego otrzymuje się stałą pozostałość, która po dwukrotnym przekrystalizowaniu z izopropolanu stanowi 1-4'-(4-acetamido-3-nitrofenylo)- 4'-keto-butylo-4-o-chlorofenylo-piperazynę (0,6g, 39%), o temperaturze topnienia 100–101°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych N-fenylo-piperazyny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza węglowodorowy łańcuch prosty, nasycony lub etylenowo nienasycony o 2–4 atomach węgla, który może być podstawiony grupą alkilową lub wodorotlenową albo obie-
ma grupami alkilową i wodorotlenową i w którym gdy łańcuch zawiera 4 atomy węgla, atom sąsiadujący z grupą fenylową może być podstawiony przez grupę keto, Ar oznacza grupę fenylową dowolnie podstawioną jednym lub dwoma podstawnikami wybranymi z grup alkilowej, chlorowcoalkilowej i cyjanowej i atomów chlorowca, R_1 oznacza grupę w pozycji meta lub para, dobraną z grupy aminowej albo podstawionej grupy aminowej jak jednoalkiloaminowa, dwualkiloaminowa, jednohydroksyalkiloaminowa lub dwu/hydroksyalkilo/aminowa, albo grupę zdolną do przemiany w grupę aminową, taką jak acyloamidowa, N-alkiloacyloamidowa, karbamiloaminowa, alkoksylkarbomiloaminowa lub N-oksazolidonowa, R_2 jest grupą znajdującą się w każdej pozycji niezajętej przez R_1 i oznacza grupę nitrową lub każdą inną grupę objętą określeniem dla R_1 za wyjątkiem grupy N-oksazolidonowej, znamieny tym, że działa się związkiem o wzorze $Ar-P$ na związek o wzorze ogólnym 2, przy czym P i Q stanowią takie grupy, które w wyniku reakcji tworzą ugrupowanie o wzorze 3, a Ar, R_1 , R_2 i X mają znaczenie podane wyżej i jeżeli jest to pożądané, przekształca się w otrzymanym produkcie znanymi metodami jedną lub obydwie grupy R_1 i R_2 w inne grupy objęte wyżej podanymi określeniami dla tych symboli, a otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że poddaje się reakcji N-fenylo-piperazynę o wzorze ogólnym 4, (w którym Ar ma znaczenie podane wyżej) ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w którym Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, a X, R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1.
3. Sposób według zastrz. 1 znamieny tym, że poddaje się reakcji pochodną fenylową o wzorze $Ar-N(V)_2$ ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w których to związkach jeden z symboli V i W oznacza atom wodoru, a drugi — ugrupowanie o wzorze $-CH_2-CH_2-Y$, w

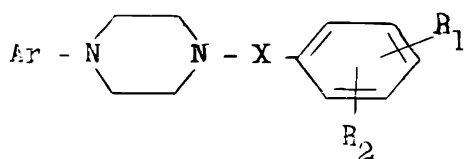
którym Y oznacza resztę kwasową zdolnego do reakcji estru, a X, R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1.

4. Sposób według zastrz. 2 lub 3, znamieny tym, że reakcję prowadzi się przez ogrzewanie reagentów w obojętnym rozpuszczalniku, w obecności środka wiążącego kwas.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylopi-perazyny, o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza węglowodorowy łańcuch prosty, nasycony lub etylenowo nienasycony o 2—4 atomach węgla, który może być podstawiony alkilem albo grupą wodorotlenową albo obiema tymi grupami, znamienna tym, że w związku o wzorze 7, w którym M oznacza atom tlenu lub siarki, Z oznacza węglowodorowy łańcuch prosty, nasycony lub etylenowo nienasycony, zawierający 1—3 atomów węgla, dowolnie podstawiony alkilem lub grupą wodorotlenową albo obiema tymi grupami, a Ar, R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, redukuje się grupę karbonylową lub tiokarbonylową do grupy metylenowej.
6. Sposób według zastrz. 5, znamieny tym, że w związkach, w których M oznacza tlen, grupę karbonylową redukuje się działaniem wodoru litowoglinowego.
7. Sposób według zastrz. 5, znamieny tym, że w związkach w których M oznacza siarkę, grupę tiokarbonylową redukuje się działaniem niklu Raney'a.
8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylopi-perazyny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ albo $-(CH_2)_4-$ znamienna tym, że działa się styrenem o wzorze ogólnym 8, w którym n oznacza 0 albo 1, R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 1, a pierścień benzenowy jest podstawiony w pozycji orto lub para grupą nitrową, na N-fenylopi-perazynę o wzorze ogólnym 4, w którym Ar ma znaczenie podane w zastrz. 1 i jeżeli to jest pożądane, redukuje się grupę nitrową w otrzymanym produkcie do grupy aminowej i w razie życzenia gdy $n = 1$, redukuje się podwójne wiązanie w tym produkcie.
9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylopi-perazyny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ albo $-(CH_2)_4-$ znamienna tym, że działa się butadienem o wzorze ogólnym 8, w którym n oznacza 0 albo 1, R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 1, a pierścień benzenowy jest podstawiony w pozycji orto lub para grupą nitrową, na N-fenylopi-perazynę o wzorze ogólnym 4, w którym Ar ma znaczenie podane w zastrz. 1 i jeżeli to jest pożądane, redukuje się grupę nitrową w otrzymanym produkcie do grupy aminowej i w razie życzenia gdy $n = 1$ redukuje się podwójne wiązanie w tym produkcie.

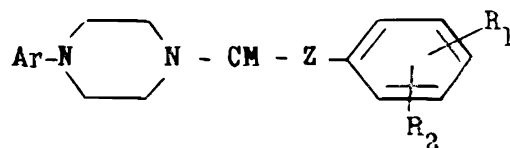
10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylopi-perazyny o wzorze ogólnym 1, w którym X zawiera ugrupowanie $-CH_2-$ sąsiadujące z atomem azotu rdzenia piperazyny, znamienna tym, że redukuje się nitril o wzorze ogólnym 9, w którym T oznacza $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ albo $-(CH_2)_2-CO-$ albo taką grupę podstawioną alkilem albo grupą wodorotlenową albo grupą alkilową i grupą wodorotlenową, a R_1 i R_2 ma znaczenie podane w zastrz. 1, w obecności N-fenylopi-perazyny o wzorze ogólnym 4, w którym Ar ma znaczenie podane w zastrz. 1.
11. Odmiana sposobu według zastrz. 10, w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylopi-perazyny o wzorze ogólnym 1, w którym X zawiera ugrupowanie $-CH_2-$ sąsiadujące z atomem azotu rdzenia piperazyny, znamienna tym, że redukuje się aldehyd lub keton o wzorze ogólnym 10, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, T oznacza $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ lub $-(CH_2)_2-CO$ albo taką grupę podstawioną grupą alkilową albo grupą wodorotlenową albo grupą alkilową i grupą wodorotlenową, a R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, w obecności N-fenylopi-perazyny o wzorze ogólnym 4, w którym Ar ma znaczenie podane w zastrz. 1.
12. Sposób według zastrz. 11, znamieny tym, że redukcji aldehydu lub ketonu dokonuje się wodorem cząsteczkowym w obecności katalizatora uwodorniania.
13. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylopi-perazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę acyloamidową w pozycji para pierścienia fenylowego, a R_2 oznacza grupę nitrową w pozycji meta, znamienna tym, że nitruje się związek o wzorze ogólnym 11, w którym poszczególne symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1.
14. Sposób według zastrz. 13, znamieny tym, że nitrowanie pozycji meta pierścienia benzenowego przeprowadza się dymiącym kwasem azotowym w kwasie octowym lodowatym i bezwodniku octowym.
15. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania pochodnych N-fenylopi-perazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę aminową albo podstawioną grupę aminową w pozycji para pierścienia fenylowego i R_2 oznacza grupę nitrową w pozycji meta, znamienna tym, że działa się związkiem o wzorze ogólnym 12, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, na amoniak lub aminę o wzorze NHR_3R_4 , w którym R_3 i R_4 są identyczne lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru albo grupę alkilową lub wodorotlenową.
16. Sposób według zastrz. 1—15, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki o wzorach 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 i 12, w których X oznacza węglowodorowy łańcuch

- prosty, nasycony lub etylenowo nienasycony o 2-4 atomach węgla, który może być podstawiony grupą alkilową i w którym gdy łańcuch zawiera 4 atomy węgla, atom sąsiadujący z grupą fenyłową może być podstawiony przez atom tlenu, R_1 oznacza grupę w pozycji meta lub para dobraną z grupy rodników aminowych lub aminowych podstawionych, jak jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, jedno- lub dwuhydroksyalkiloaminowy, albo grupę zdolną do przemiany w grupę aminową, taką jak acyloamidowa (łącznie z alkanosulfonyloamidową), N-alkiloacyloamidową, karbamylamidową lub alkoksycarbonyloaminową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1.
17. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki o wzorach 2 i 3, w których X oznacza węglowodorowy łańcuch prosty, nasycony lub etylenowy o 2 atomach węgla, który może być podstawiony grupą wodorotlenową, R_1 oznacza grupę w pozycji meta lub para dobraną z

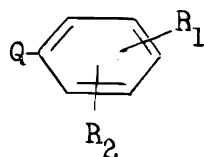
- grupy rodników aminowych lub aminowych podstawionych, jak jednoalkiloaminowa, dwualkiloaminowa, jedno- lub dwuhydroksyalkiloaminowa, albo grupę zdolną do przemiany w grupę aminową, taką jak acyloamidowa (łącznie z alkanosulfonyloamidową), N-alkiloacyloamidową, karbamylamidową lub alkoksycarbonyloaminową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1.
18. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związek o wzorze 8, w którym R_1 oznacza grupę w pozycji meta lub para dobraną z grupy rodników aminowych lub aminowych podstawionych, jak jednoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, jedno- lub dwuhydroksyalkiloaminowy, albo grupę zdolną do przemiany w grupę aminową, taką jak acyloamidową (łącznie z alkanosulfonyloamidową), N-alkiloacyloamidową, karbamylamidową lub alkoksycarbonyloaminową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 9.



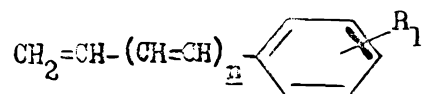
WZÓR 1



WZÓR 7



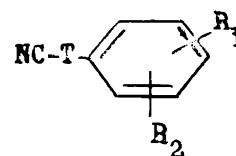
WZÓR 2



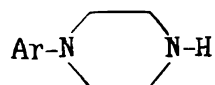
WZÓR 8



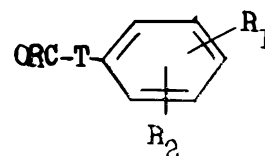
WZÓR 3



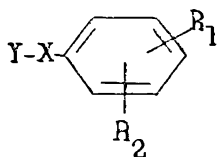
WZÓR 9



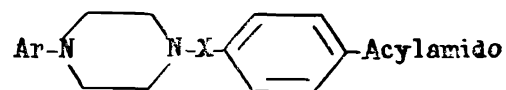
WZÓR 4



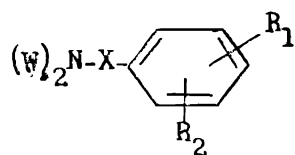
WZÓR 10



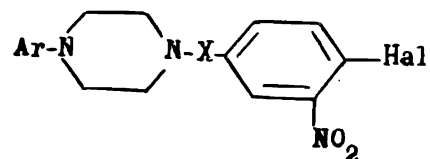
WZÓR 5



WZÓR 11



WZÓR 6



WZÓR 12