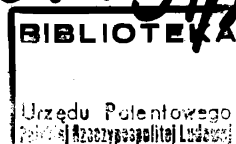


Opublikowano dnia 9 maja 1966 r.

CO 51/40



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46581

Kl. 12 p, 6

Kl. internat. C 37 d 2

May & Baker Limited

Dagenham, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania pochodnych N-fenylopiperazyny

Patent trwa od dnia 19 października 1960 r.

Pierwszeństwo: 20 października 1959 r. (Wielka Brytania).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperazyny o wzorze ogólnym I, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik trójfluorometylowy, R_2 w pozycji meta lub para oznacza atom wodoru lub rodnik nitrowy, aminowy, jedno- lub dwualkiloaminowy, jedno- lub dwuhydroksyalkiloaminowy, acylamidoalifatyczny (łącznie z sulfamidowym), N-alkiloacyloamidoalifatyczny, karbamiloaminowy lub alkoksycarbonyloaminowy (łącznie z chloroalkoksycarbonyloaminowym), jak również soli addycyjnych tych związków. W każdym z podstawników przy azocie liczba atomów węgla przekracza 4.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku odznaczają się wybitnymi właściwościami terapeutycznymi, zwłaszcza działaniem psychotropowym, dzięki którym stosowane są w leczeniu zaburzeń psychicznych.

Wśród związków o wzorze I najkorzystniejszymi są te, w których R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik trójfluorometylowy, R_2 oznacza

grupę aminową, jedno- lub dwualkiloaminową, albo dwuhydroksyalkiloaminową, albo rodnik acylamidoalifatyczny (określony powyżej), na przykład 1-(p-2-aminofenyloetylo)-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyna; 1-(p-2-formamido-fenyloetylo)-4-(m-trójfluorometylofenylo) - piperazyna; 1-(p-2-hydroksyetyloaminofenyloetylo)-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyna; 1-(p-2-dwumetyloaminofenyloetylo)-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyna; 1-(m-2-aminofenyloetylo)-4-(m-trójfluorometylofenylo) - piperazyna; i 1-(p-2-acetamidofenyloetylo)-4-(m-trójfluorometylofenylo)-piperazyna.

Wśród związków tych zwłaszcza 1-(p-2-aminofenyloetylo)-4-(m-trójfluorometylofenylo) - piperazyna i jej sole wywołują znaczne zwiększenie działania psychomotorycznego u zwierząt z dużą redukcją.

Związki według wynalazku wytwarzają się przez poddawanie reakcji, najkorzystniej w rozpuszczalniku obojętnym w obecności środka wiążącego kwas, związku o wzorze 10 ze zwią-

ktem o wzorze 11, w których P i Q oznaczają jeden — rodnik $-NH_2$, a drugi rodnik $-N(CH_2-CH_2Y)$, Y oznacza kwasową połowę estru zdolnego do reakcji, a R_1 i R_2 mają znaczenie podane poprzednio.

Według odmiany sposobu, stosuje się związki, w których P oznacza rodnik o wzorze 12, a Q stanowi rodnik Y .

Według innej odmiany sposobu stosuje się związki, w których P oznacza rodnik o wzorze 12, rodnik $Q-CH_2-CH_2$ jest zastąpiony przez rodnik CH_2-CH- , a R_2 oznacza rodnik p-nitrowy.

Można także kondensację połączyć z reakcją redukcji.

Związki według wynalazku wytwarza się przez działanie N-fenylpiperazyny o wzorze ogólnym 2 (w którym R_1 ma znaczenie podane wyżej) na związek o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza kwasową połowę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę siarkową albo sulfonową, a R_2 ma znaczenie podane powyżej. Reakcję prowadzi się korzystnie przez ogrzewanie reagentów w obojętnym wobec nich rozpuszczalniku, jak alkohol, na przykład etanol, keton, na przykład aceton, benzen albo węglowodór chlorowany, w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak metal alkaliczny albo jego pochodne, na przykład węglan, alkoholan, amidek, wodorek albo także zasady trzeciorzędowej, jak trójetyloamina. W praktyce stosuje się jako środek wiążący kwas — nadmiar N-fenylpiperazyny, o wzorze 2. Przez działanie aniliny o wzorze ogólnym 4 na związek o wzorze ogólnym 5, w których to wzorach R_1 , R_2 i Y mają znaczenie podane powyżej. Reakcję można prowadzić w obecności lub bez rozpuszczalnika i środka wiążącego kwas, lecz korzystnie jest prowadzić ją w ich obecności, jak podano wyżej. Przez działanie związku o wzorze ogólnym 6 na związek o wzorze ogólnym 7, w których to związkach R_1 , R_2 i Y mają znaczenie podane powyżej, przy czym warunki reakcji są takie same jak podano dla poprzedniego sposobu. Przez redukcję związku o wzorze ogólnym 8, w którym X oznacza rodnik $-CO-CH_2$, $-CH_2-CO-$ lub $-CH=CH-$, a R_1 i R_2 mają znaczenie podane wyżej. Redukcji rodnika $-CO-$ dokonuje się korzystnie za pomocą wodoru litowo-glinowego ogólnie znanymi metodami. Redukcję rodnika $-CH=CH-$ korzystnie jest przeprowadzać przez uwodornienie katalityczne.

Związki o wzorze 1, w którym R_2 stanowi rodnik p-nitrowy można otrzymywać także przez reakcję p-nitrostyrenu o wzorze 9 z piperazyną o wzorze 2.

Związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza rodnik m — albo p-aminy pierwszorzędowej można otrzymać przez redukcję odpowiednich związków nitrowych, na przykład przez katalityczne uwodornienie.

Związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza rodnik m -nitrowy można wytwarzać przez odaminowanie redukcyjne pochodnej dwuazowej odpowiedniego związku m -nitro- p -aminowego.

Jasne jest, że określenie R_2 obejmuje różne rodniki, dające się łatwo przeprowadzić jedno w drugie i oczywiście przekształcenie to objęte jest wynalazkiem. W ten sposób można R_2 oznaczający rodnik pierwszorzędowej aminy przekształcić przez alkilację w rodnik jedno- lub dwualkiloaminowy, na przykład przez reakcję z estrem alkilowym, w obecności środka wiążącego kwas. Dalej R_2 można przekształcić w rodnik acyloamidowy przez acylowanie, na przykład acetylowanie bezwodnikiem octowym albo formylowanie kwasem mrówkowym, poza tym w rodnik alkiloksykarbonyloaminowy przez reakcję z izocyjanianem.

Można również przekształcić R_2 oznaczający rodnik acyloamidowy przez hydrolizę, albo w rodnik alkiloaminowy przez redukcję, na przykład za pomocą wodoru litowo-glinowego. Ewentualne przekształcenie wolnych zasad w sole, albo soli w inną sól można przeprowadzić każdą znaną metodą, na przykład przez dodanie do zasady równoważnej ilości pożądanego kwasu.

Związki o wzorze 1 i ich sole można oczywiście oczyścić każdą znaną metodą, jak przez przekrystalizowanie.

Przez określenie „znana metoda” należy rozumieć każdy sposób już stosowany lub opisany w literaturze chemicznej i dający się zastosować w danym przypadku.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. a) Mieszaninę 200 g m -trójfluorometyloaniliny, 182 g dwuetanoloaminy i 235 cm³ 48—50%owego (wagowo) kwasu bromowodorowego ogrzewa się do temperatury 180°C w ciągu 2 godzin. Następnie w ciągu 3 godzin utrzymuje się temperaturę 180—200°C, po czym odstawia do ochłodzenia. Ciało stałe przekrystalizowuje się w wodzie, a następnie w etanolu i otrzymuje się 215 g

(bądź 36%) bromowodoru N-3-trójfлуorometylofenylopiperyzy, o temperaturze topnienia 250—253°C.

W ten sam sposób przygotowuje się bromowodorek N-3,5-dwu-(trójfлуorometylo)-fenylopiperyzy, topniejącej w temperaturze około 340°C (z rozkładem) z wydajnością 48%.

- b) 207 g bromowodoru N-3-trójfлуorometylofenylopiperyzy, 156 g bromku p-nitrofenyloetylu, 208 g węglanu sodowego i 2,5 litra n-butanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Produkt reakcji sączy się na gorąco, a pozostałość mineralną przemywa gorącym chloroformem. Przesącza i roztwór z przemycia łączy się, odparowuje rozpuszczalnik i otrzymuje olej, który rozpuszcza się w 550 cm³ metanolu z dodatkiem 120 cm³ kwasu solnego (c. wł. = 1,18). Odśącza się surowy chlorowodorek, przekrystalizowuje go w metanolu i otrzymuje 198 g (bądź 71%) jednochlorowodoru 1-(p-2-nitrofenyloetylo)-4-(3-trójfлуorometylofenylo)-piperyzy, o temperaturze topnienia 217—219°C. Po potraktowaniu amoniakiem otrzymuje się zasadę, która po przekrystalizowaniu w izopropanolu występuje w postaci jasno żółtych słupków, topniejących w temperaturze 74—75°C.

Przykład II. Wytwarza się w taki sam sposób jednochlorowodorek 1-(p-2-nitrofenyloetylo)-4-3,5-dwu-(trójfлуorometylo)-fenylo-/piperyzy, o temperaturze topnienia 225—227°C z wydajnością 62% i jednochlorowodorek 1-fenyloetylo-4-(m-trójfлуorometylofenylo)-piperyzy, o temperaturze topnienia 205—207°C z wydajnością 51%.

Przykład III. 224 g bromowodoru N-3-trójfлуorometylofenylopiperyzy, 20 g bromku p-2-metylosulfamidofenyloetylu, 18,2 g bezwodnej trójetylaminy i 400 cm³ bezwodnego benzenu miesza się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Następnie oziębia się, przemywa dwukrotnie 500 cm³ wody, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Otrzymuje się przezroczysty brązowy olej, który po przekrystalizowaniu w eterze dwulizopropylowym, a następnie w mieszaninie izopropanolu i eteru dwulizopropylowego daje 11,2 g (36%) 1-(p-2-metylosulfamidofenyloetylo)-4-(m-trójfлуorometylofenylo)-piperyzy, o temperaturze topnienia 108,5—109°C.

Stosując jako substancję wyjściową bromek p-2-acetamidofenyloetylu zamiast bromku p-2-metylosulfamidofenyloetylu wytwarza się w ten

sam sposób 1-(p-2-acetamidofenyloetylo)-4-(m-trójfлуorometylofenylo)-piperyzę, topniejącą w temperaturze 157—159°C, z wydajnością 55%.

Bromek p-2-metylosulfamidofenyloetylu wytwarza się następująco: najpierw przygotowuje się metanosulfonian bromku p-2-aminofenyloetylu przez katalityczne uwodornienie roztworu 460 g bromku p-2-nitrofenyloetylu w 3,5 litrach metanolu, zawierającego 130 cm³ kwasu metanosulfonowego, w obecności 2% tlenku platyny i pod ciśnieniem 30 kg/cm². Przesącza się go, odparowuje rozpuszczalnik, krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje w mieszaninie eteru i acetonu i otrzymuje się 428 g (73%) metanosulfonianu bromku p-2-aminofenyloetylu, o temperaturze topnienia 161—162°C.

Następnie 59 g tego związku miesza się z 20 g bezwodnej trójetylaminy i 400 cm³ bezwodnego benzenu w ciągu 2 godzin, w temperaturze 5—10°C, po czym dodaje się jednorazowo 22,5 g bezwodnej trójetylaminy, a zaraz po tym wlewa w ciągu 20 minut roztwór 17,6 cm³ chlorku metanosulfonylu w 50 cm³ bezwodnego benzenu, o temperaturze 5° do 8°C. Miesza się nadal w temperaturze otoczenia w ciągu 1 godziny, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut, oziębia do temperatury 0°C i przesącza. Przesącza przemycia się 2 razy po 500 cm³ wody, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Otrzymuje się pozostałość krystaliczną, jasno brązową, która po przekrystalizowaniu w mieszaninie octanu etylu i niskowrzącej benzyny (temperatura wrzenia 60—80°C) daje 34,5 g (57%) bromku p-2-metylosulfamidofenyloetylu, o temperaturze topnienia 102—103°C.

Przykład IV. a) Do roztworu 50 g m-trójfлуorometyloaniliny w 20 cm³ wody i 10 cm³ kwasu octowego lodowatego dodaje się w trakcie mieszania, w temperaturze między —5 a 0°C w odstępach 30 minutowych sześć razy po 10 cm³ tlenku etylenu. Następnie miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 19 godzin, po czym ogrzewa się powoli do 80°C i utrzymuje tę temperaturę w ciągu 30 minut. Po tym oziębia się i wlewa do nadmiaru rozcienzonego amoniaku, wyciąga wytrąconą zasadę eterem, suszy i odparowuje rozpuszczalnik. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się w mieszaninie izopropanolu i cykloheksanu, a następnie w mieszaninie eteru, izopropylowego i cykloheksanu i otrzymuje 57,9 g (75%) m-trójfлуorometylo-N,N-dwu-(β-hydroksyetylo)-aniliny, o temperaturze topnienia 88—89°C.

b) Roztwór 57,5 g m-trójfliuorometylo-N,N-dwu-(β -hydroksyetylo)-aniliny w 200 cm³ gorącego benzenu dodaje się powoli do 78,2 g tlenochloru fosforu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie do tej mieszaniny dodaje się tłuczonego lodu, a po tym wodny roztwór węglanu sodowego aż do uzyskania pH = 9. Warstwę benzenową oddziela się, suszy nad siarczanem magnezowym i roztwór odparowuje do konsystencji stałej. Otrzymuje się 56,9 g (85%) prawie czystej m-trójfliuorometylo-N,N-dwu-(β -chloroetylo)-aniliny w postaci żółtego oleju.

c) 9,8 g dwubromowodoru p-2 dwumetyloaminofenyloetyloaminy, 6,2 g węglanu sodowego i 150 cm³ butanolu ogrzewa się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się roztwór 8,6 g m-trójfliuorometylo-N,N-dwu-(β -chloroetylo)-aniliny w 50 cm³ butanolu i nadal ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Po tym dodaje się jeszcze 6,2 g węglanu sodowego, umieszcza pod chłodnicą zwrotną na okres 90 minut, ciężbia i przesącza. Przesącz odparowuje się, pozostałość przenosi do chloroformu, wyciąg przemywa wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Pozostałość krystaliczna przekrystalizowana w 20 cm³ izopropanolu daje 59 g (52%) 1-(p-2-dwumetyloaminofenyloetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 129 — 131°C.

Przykład V. 6,2 g p-nitrostyrenu, 9,5 g m-trójfliuorometylofenylopiiperazyny i 100 cm³ n-butanolu umieszcza się na okres 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalnik odparowuje się i pozostały olej rozpuszcza w 60 cm³ izopropanolu. Po dodaniu 3,6 cm³ kwasu solnego (c. wł. 1,18) otrzymuje się osad, który po odsączeniu i przekrystalizowaniu w wodnym izopropanolu daje 6,5 g (wydajność 38%) chlorowodoru 1-(p-2-nitrofenyloetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 222 — 223°C. Po potraktowaniu amoniakiem otrzymuje się zasadę w postaci jasno żółtych słupków, której temperatura topnienia (72 — 73°C) nie obniża się po zmieszaniu z produktem otrzymanym według przykładu I.

Przykład VI. Roztwór 157 g 1-(p-2-nitrofenyloetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny w 1 litrze etanolu uwodarnia się w obecności 10% niklu Raney'a w temperaturze 40°C, pod ciśnieniem 6,3 kg/cm². Usuwa się katalizator i odparowuje do sucha, otrzymuje się cia-

ło stałe, które po przekrystalizowaniu w 1,2 l eteru naftowego (temperatura wrzenia 80 — 100°C) daje 120 g (85%) 1-(p-2-aminofenyloetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny, w postaci jasno kremowych płytek, topniejących w temperaturze 83 — 85°C.

W podobny sposób przygotowuje się z wydajnością 55% 1-(p-2-aminofenyloetylo)-4-/3,5-dwu-(trójfliuorometylo)-fenylo/piperazynę, topniejącą w temperaturze 153 — 155°C.

Przykład VII. 9,4 g chlorowodoru wytworzonego według przykładu X dodaje się do energicznie mieszanej mieszaniny 40 g chloru cynawego, 100 cm³ etanolu i 200 cm³ kwasu solnego (c. wł. = 1,18). W ciągu 1 godziny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, oziębia do 0°C i przesącza. Tworzy się zawiesinę z chlorocynianu krystalicznego, prawie bezbarwną w około 250 g wody z lodem i dodaje nadmiaru roztworu sodu. Ekstrahuje się utworzoną oleistą zasadę chloroformem, wyciąg suszy się, rozpuszczalnik odparowuje, olej roztwarza się w izopropanolu, dodaje kwasu solnego i eteru i otrzymuje 4,8 g (48%) dwuchlorowodoru 1-(m-aminofenylo)-etylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-p-piperazyny, o temperaturze topnienia 209—211°C.

Przykład VIII. 10 g 1-(p-2-aminofenyloetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny, 250 cm³ toluenu i 14 cm³ 96%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 22 godzin. Po upływie tego czasu przestaje się wydzielać wodny roztwór kwasu mrówkowego (gromadzony w łapaczu Dean'a i Starke'a). Po odparowaniu mieszaniny reakcyjnej i przekrystalizowaniu stałej pozostałości w izopropanolu otrzymuje się 8,5 g (79%) 1-(p-2-formamidofenyloetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny, w postaci mikrokryształicznego ciała stałego o kolorze kremowym i temperaturze topnienia 123 — 125°C.

Przykład IX. 22 g chlorowodoru 1-(p-N-2- β -chloroetoksykarbonyloaminofenyloetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny dodaje się do roztworu 22 g węglanu potasowego w 125 cm³ etanolu i miesza pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 1/2 godziny. Następnie mieszaninę wylewa się do nadmiaru wody z lodem i ciało stałe odsącza. Przekrystalizowuje się je raz w izopropanolu i dwa razy w wodnym roztworze metanolu, po czym otrzymuje się 10,0 g (58%) 1-(p-N-2- β -hydroksyetyloaminofenyloetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 83 — 85°C.

Podstawioną wyjściową piperazynę można otrzymać następująco:

Roztwór (o temperaturze otoczenia) 15,9 g 1-(p-2-aminofeniloetylo)-4-(m-trójtfluorometylofenylo)-piperazyny i 50 cm³ chloroformu dodaje się w ciągu jednej godziny do roztworu 7,25 g chloromrówczanu 2-chloroetylu i 100 cm³ chloroformu w trakcie mieszania. Następnie ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, oziębia i zadaje 5,1 g trójetiloaminy i 100 cm³ wody. Miesza się energicznie w ciągu kilku minut, oddziela warstwę organiczną, przemywa wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje chloroform. Pozostałość przekrystalizowuje się w izopropanolu i otrzymuje z wydajnością około 100% 1-(p-N-2-chloroetoksykarbonyloaminofeniloetylo)-4-(m-trójtfluorometylofenylo)-piperazynę w postaci mikropyletek (koloru jasno kremowego, której chlorowodorek topnieje w temperaturze 221 — 223°C.

Przykład X. Utrzymując temperaturę 5 ± 2°C dodaje się po kropili (w ciągu 15 minut) roztwór 2,5 g azotynu sodowego i 25 cm³ wody do mieszaniny 200 cm³ 6 n kwasu solnego i 13,5 g 1-1/2-(3-nitro-4-aminofenilo)-etylo-4-(m-trójtfluorometylofenylo)-piperazyny w trakcie energicznego mieszania. Otrzymuje się silnie czerwony roztwór, który dodaje się powoli (w ciągu 15 minut) do 150 cm³ wodnego 15%-owego roztworu kwasu podfosforowego, o temperaturze około 5°C. Utrzymując tą temperaturę miesza się w ciągu 30 minut, po czym powoli ogrzewa (w ciągu jednej godziny) do temperatury 90°C, oziębia do 0°C i przesącza. Produkt stały rozprowadza się w około 100 cm³ gorącego etanolu, roztwór alkaliczuje 2 n roztworem węgla sodowego i wylewa do nadmiaru wody. Olej wydzielony ekstrahuje się chloroformem, wyciąg suszy, odparowuje rozpuszczalnik i otrzymuje surową 1-(m-2-nitrofeniloetylo)-4-(m-trójtfluorometylofenylo)-piperazynę w postaci pomarańczowego oleju. Po dodaniu do tego oleju rozpuszczonego w 150 cm³ izopropanolu, 5 cm³ kwasu solnego (c. wł. = 1,18), a następnie 200 cm³ eteru otrzymuje się blade pomarańczowy osad 9,6 g (68%) chlorowodoru, o temperaturze topnienia 210 — 211°C z rozkładem.

Produkt wyjściowy otrzymuje się następująco:

Do roztworu 180 g metanosulfonianu bromku p-2-aminofeniloetylu (otrzymanego w sposób opisany w przykładzie III) i 750 cm³ kwasu octowego lodowatego, o temperaturze około 35°C dodaje się 56 g bezwodnego octanu sodowego,

a następnie 750 cm³ bezwodnika kwasu octowego. Miesza się w temperaturze około 25°C w ciągu 20 minut, oziębia do temperatury około 0 — 5°C i dodaje w ciągu 20 minut 66 cm³ dymiącego kwasu azotowego (c. wł. = 1,51). Następnie miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 5°C, a następnie w ciągu godziny w temperaturze otoczenia, po czym wylewa się na około 8 kg topniejącego lodu. Produkt stały oddziela się przez odsączenie, przemywa 20 litrami wody i przekrystalizowuje w mieszaninie 1300 cm³ izopropanolu i 70 cm³ metyloetyloketonu. Otrzymuje się 145 g (83%) bromku 4'-acetoamido-3'-nitro-2-feniloetylu, o temperaturze topnienia 128 — 129°C.

Mieszaninę 20 g tego bromku, 15 g N-(m-trójtfluorometylofenylo)-piperazyny, 9,6 cm³ bezwodnej trójetiloaminy i 300 cm³ bezwodnego benzeny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Po oziębieniu przesącza się i przemywa przesącz dwukrotnie 150 cm³ wody. Roztwór benzenowy suszy się nad siarczanem magnezowym, rozpuszczalnik odparowuje i pozostałość stałą przekrystalizowuje dwukrotnie w izopropanolu. Otrzymuje się 25,0 g (88%) 1-(4'-acetoamido-3'-nitro-2-feniloetylo)-4-(m-trójtfluorometylofenylo)-piperazyny, która po przekrystalizowaniu w mieszaninie izopropanolu i eteru naftowego (temperatura wrzenia 60 — 80°C) ma temperaturę topnienia 95 — 98°C.

32,5 g tego produktu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut z roztworem 10,5 g węglanu potasowego w 360 cm³ 50%-go wodnego roztworu etanolu. Po rozcieńczeniu 250 cm³ wody i oziębieniu do temperatury 0°C wytrącony olej krystalizuje. Przez odsączenie oddziela się produkt stały, przemywa go wodą, suszy i przekrystalizowuje w mieszaninie izopropanolu i eteru naftowego (temperatura wrzenia 60 — 80°C). Otrzymuje się 22,9 g (78%) 1-(3'-nitro-4'-amino-2-feniloetylo)-4-(m-trójtfluorometylofenylo)-piperazyny, która po przekrystalizowaniu w wodnym roztworze etanolu topnieje w temperaturze 89°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych N-fenilo-piperazyny o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik trójtfluorometylowy, a R₂ w położeniu meta lub para oznacza atom wodoru albo rodnik nitrowy, aminowy, jedno- lub dwualkiloaminowy, jedno- lub dwuhydroksyalkiloaminowy, acy-

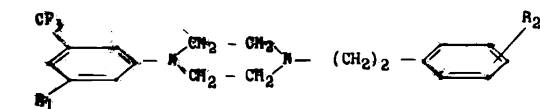
loamidocelitany lub N-alkilocelitany, zamienny tym, że poddaje się reakcji w rozpuszczalniku obojętnym, w obecności środka wiążącego kwas, związek o wzorze 10 ze związkiem o wzorze 11, w których to wzorach P i Q oznaczają jeden rodnik $-NH_2$, a drugi rodnik $-N(CH_2-CH_2-Y)_2$, przy czym Y oznacza kwasową połowę estru zdolnego do reakcji, a R₁ i R₂ mają znaczenie podane wyżej i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że stosuje się związki, w których P oznacza rodnik o wzorze 12, a Q ma takie same znaczenie jak Y.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 2, znamienna tym, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, których R₂ oznacza rodnik p-nitrowy stosuje się związki, w któ-

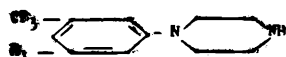
rych rodnik $Q-CH_2-CH_2$ jest zastąpiony przez rodnik $CH_2=CH-$.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że redukuje się związki o wzorze 8, w którym X oznacza rodnik $-CO-CH_2-$, $-CH_2-CO-$ albo $-CH=CH-$, a R₁ i R₂ mają znaczenie podane wyżej.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że pochodną dwuazową odpowiedniego związku m-nitro-p-aminowego poddaje się redukcji-nemu odaminowaniu.
6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w których R₂ oznacza rodnik pierwszorzędowej aminy odpowiednią pochodną nitrową poddaje się redukcji.

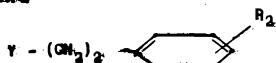
May & Baker Limited
Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy



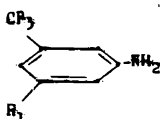
WZOR 1



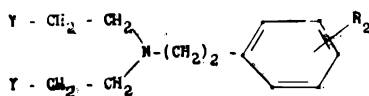
WZOR 2



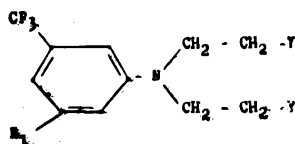
WZOR 3



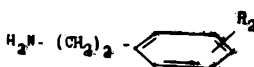
WZOR 4



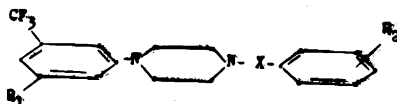
WZOR 5



WZOR 6



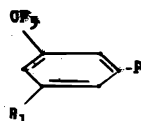
WZOR 7



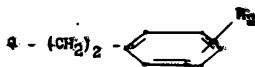
WZOR 8



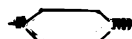
WZOR 9



WZOR 10



WZOR 11



WZOR 12