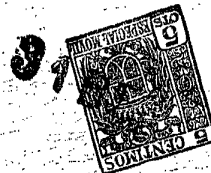


PATENTE DE INVENCION

CASE.- 413/413 A.

264470



Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento de preparación de compuestos de N-fenilpiperacina".

Solicitante: MAY & BAKER LIMITED, entidad británica, domiciliada en Dagenham, Essex, Inglaterra.

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de N-fenilpiperacina, de valor terapeutico. Constituye el objeto de este invento el proporcionar nuevos compuestos de N-fenilpiperacina, terapeuticamente utiles, de la formula

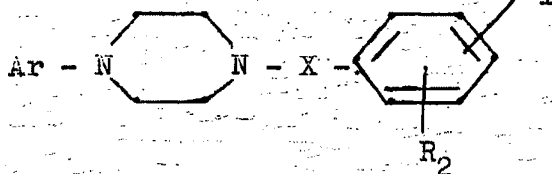
5.

8105



264470

general.



I

- en la que X representa un hidrocarburo de cadena recta, saturado o etilenicamente insaturado, de 2 á 4 átomos de carbono, que puede estar sustituido por un grupo alkilo o hidroxilo, o por ambos a la vez, y en el que, cuando la cadena contiene 4 átomos de carbono, el átomo de carbono adyacente al grupo fenilo puede sustituirse por un grupo oxo; Ar representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre los grupos alkilo, haloalkilo (especialmente peraloalkilo, tal como trifluorometilo) y grupos ciano y halógeno (con preferencia átomos de fluor o cloro); R₁ representa un grupo en la posición meta o para elegido de un grupo amino o amino sustituido, tal como un monoalkilamino, dialkilamino, monohidroxialkilamino o di(hidroxialkil)amino, o un grupo capaz de convertirse en un grupo amino, tal como un grupo acilamido (incluyendo el alkanosulfamido), N-alkilacilamido, carbamoilamino (incluyendo carbamoilamino, N-alkil-sustituido) alkoxycarbonilamino (incluyendo cloroalkoxycarbonilamino), o un grupo N-oxazolidona, R₂ representa un grupo en cualquier posición no ocupada por R₁ y representa un grupo nitro o cualquier grupo dentro de la definición de R₁, excepto un grupo N-oxazolidona y sus sales ácidas de adición.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Debe tenerse presente que en esta Memoria y en las reivindicaciones adjuntas, todos los grupos alkilo,



264470

haloalkilo, hidroxiálkilo, acilamido y alkoxi, contienen un máximo de 4 átomos de carbono.

Los compuestos antes citados, poseen propiedades farmacológicas y sicotrópicas de utilidad en el

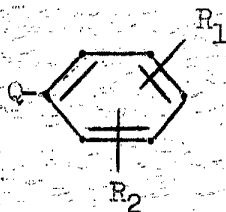
5. tratamiento de enfermedades siquiátricas y ejercen en especial un efecto beneficioso sobre la actividad sicomotora anormal. Los compuestos preferidos son los representados por la fórmula general I, en los que Ar representa un grupo fenilo insustituído, o un grupo fenilo sustituido por un solo grupo fluoro, cloro, metilo o trifluorometilo, y X representa un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$. Son de importancia sobresaliente los compuestos en los que Ar representa un grupo orto-clorofenilo o un grupo orto o para-fluorofenilo, X representa un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, R_1 representa un grupo para-amino o acetamido y R_2 representa un grupo meta-amino, acetamido o nitro; en especial 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, 1-2'-(3,4-diacetamidofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, 1-2'-(3,4-diaminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)etil-4-o-fluorofenilpiperacina, 1-2'-(3,4-diacetamidofenil)etil-4-o-fluorofenilpiperacina y sus sales ácidas de adición. Los compuestos de la fórmula general I. son también valiosos como intermedios para la preparación de otras sustancias terapéuticamente útiles.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

De acuerdo con este invento, los compuestos de N-fenilpiperacina de la fórmula general I, se preparan por el procedimiento que comprende el hacer reac-

30.



cionar un compuesto de la formula Ar-P con un compuesto de la formula general:



II

en la que P y Q son grupos tales que actuan entre sí para producir una agrupación de la formula :



III

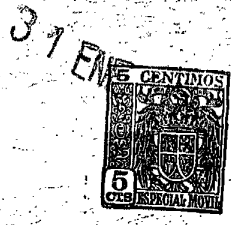
5. siendo Ar, R₁, R₂ y X tal como antes se ha definido, y, si se desea, convirtiendo por métodos conocidos cualquiera de R₁ y R₂ o ambos, en el producto resultante, en grupos distintos dentro de las definiciones antes indicadas de estos símbolos. Por la denominación de "métodos conocidos" tal como se emplea en esta Memoria y en las reivindicaciones finales, se indican medios con anterioridad empleados o descritos en la literatura química.

10. Así, de acuerdo con una característica de este invento, los compuestos de N-fenilpiperacina de la formula general I, se preparan haciendo reaccionar una N-fenilpiperacina de la formula general:

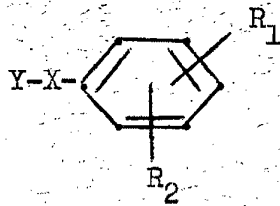


IV

en la que Ar es como antes se definió, con un compuesto de la formula general



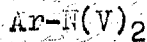
264470



V

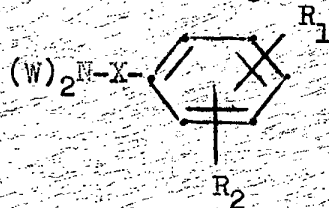
5. (en la que Y representa un residuo de ester reactivo tal como un átomo halógeno o un residuo estérico sulfúrico o sulfónico, y X, R₁ y R₂ son como antes se definió). La reacción se lleva a cabo, con preferencia calentando los reactivos en un disolvente inerte tal como un alcohol (por ejemplo n-butanol), una ketona (por ejemplo acetona), un hidrocarburo bencénico (por ejemplo benceno o tolueno) o un hidrocarburo halogenado en presencia de un agente de fijación de ácido, por ejemplo un metal alcalino o un derivado del mismo, tal como un carbonato, alkóxido, amida o hidruro de metal alcalino, o una base terciaria tal como trietilamina. El agente fijador de ácido puede convenientemente estar constituido por un exceso de la fenilpiperacina de la formula IV.
- 10.

15. De acuerdo con otra característica de este invento, los compuestos de N-fenilpiperacina de la formula general I, se preparan haciendo reaccionar un derivado fenílico de la formula:



VI

con un compuesto de la formula general:



VII

20. en la que uno de los símbolos V y W representa hidrógeno,



264470

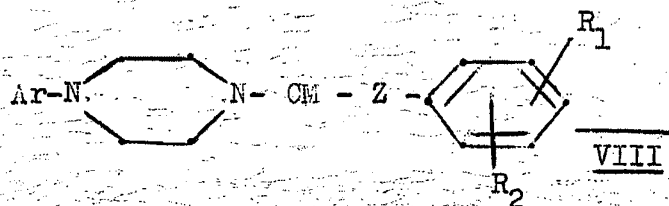
y el otro representa una agrupación $-CH_2 -CH_2 -Y$, teniendo Y y los demás símbolos los significados antes indicados. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente inerte y en presencia o ausencia de un agente fijador de ácido, pero se realiza preferentemente en presencia de un disolvente y de un agente fijador de ácido, como se ha descrito en relación con el método antes indicado (excepto que la fenilpiperacina de la fórmula general IV, no se utilizará como agente de fijación de ácido).

5.

10.

Los compuestos de la fórmula general I, en los que X representa un hidrocarburo de cadena recta, saturado o etilénicamente insaturado, de 2 á 4 átomos de carbono, que puede sustituirse por un grupo alquilo o hidroxilo o ambos a la vez, de acuerdo con otra característica de este invento se preparan por reducción de un compuesto de la fórmula general:

15.



(en la que M representa un átomo de oxígeno o de azufre, Z es un hidrocarburo de cadena lineal saturado o etilénicamente insaturado, que contiene de 1 á 3 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo o hidroxilo, o ambos a la vez, y Ar, R₁ y R₂ son como antes se definió) por métodos conocidos para reducir un grupo carbonilo o tiocarbonilo o un grupo metileno. Cuando M representa oxígeno, la reducción del grupo carbo-

20.

25.

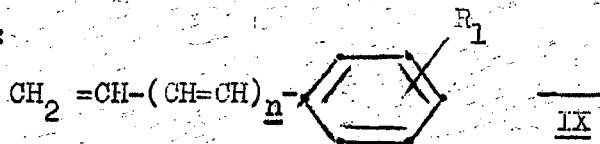


264470

nilo se realiza con preferencia por tratamiento con hidruro litio-aluminio; cuando M representa azufre, la reducci3n del grupo tiocarbonilo se lleva a cabo, preferentemente, con niquel Raney.

5.

Los compuestos de la formula general I en los que X es -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂- o -(CH₂)₄-, de acuerdo con una caracteristica de este invento, se preparan haciendo reaccionar un estireno o butadieno de la formula general:



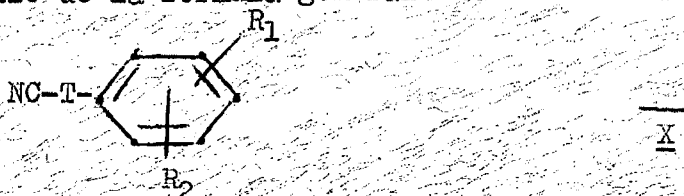
(en la que n es 0 o 1, R₁ es, como antes se ha definido, y el anillo benc3nico est1 sustituido por un grupo nitro en la posici3n orto o para) con una N-fenilpiperacina de la formula general IV y, si se desea, reduciendo por m3todos conocidos el grupo nitro del producto resultante a amino, por ejemplo por cloruro estanoso, y 1cido clorh3drico y, si se desea, cuando n es 1, reduciendo el doble enlace en el producto, por ejemplo por hidrogenaci3n catalitica utilizando niquel Raney como catalizador, y para obtener un compuesto de formula general I, en la que X es tetrametileno.

10.

15.

20.

De acuerdo con otra caracteristica del invento, los compuestos de la formula general I en los que X contiene una agrupaci3n -CH₂- adyacente al 1tomo de nitr3geno en el grupo piperac3nico, se preparan reduciendo un nitrilo de la formula general:

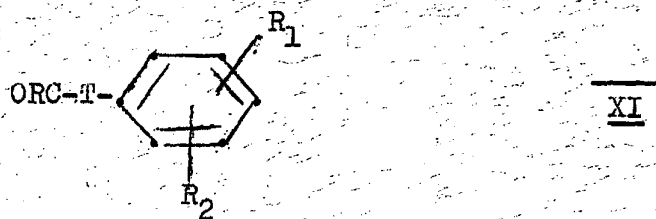


37 ENE 19



264470

- (en la que T representa $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ o $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}$ o un grupo de esta naturaleza sustituido por un grupo alquilo o hidroxilo, o un grupo alquilo y un grupo hidroxilo, y R_1 y R_2 son como antes se definió), con preferencia por hidrogenación catalítica utilizando un catalizador tal como el níquel Raney, en presencia de una N-fenilpiperacina de la formula general IV. Los mismos compuestos, de acuerdo con otra característica de este invento, pueden prepararse también reduciendo un aldehído o una ketona de la formula general:



- (en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, y los demás símbolos son como antes se indicó) que puede llevarse a cabo con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de hidrogenación, en presencia de una N-fenilpiperacina de la formula general IV.

- De acuerdo con una nueva característica de este invento, los compuestos de la formula general I en los que R_1 representa un grupo acilamido en la posición para del anillo fenílico y R_2 representa un grupo nitro en la posición meta, se preparan nitrando, por métodos conocidos un compuesto de la formula general:

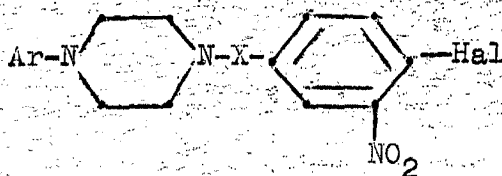


(en la que los distintos símbolos son tal como se ha definido), por ejemplo, usando ácido nítrico fumante en



ácido acético glacial y anhídrido acético.

De acuerdo con una nueva característica de este invento, los compuestos de la formula general I en los que R₁ representa un grupo amino o amino-sustituido en la posición para del anillo fenilico, y R₂ representa un grupo nitro en la posición meta, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la formula general:



(en la que Hal representa un átomo de cloro o de bromo, y los demás simbolos son como antes se definió) con amoniaco o una amina de la formula NHR₃R₄, en la que R₃ y R₄ son iguales o distintos y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alkilo o hidroxialkilo.

La conversión de los grupos R₁ y R₂ en los productos obtenidos por los procedimientos citados, en grupos distintos, dentro de las definiciones de estos simbolos, se realiza, como antes se indicó, por métodos conocidos. Así, por ejemplo, los productos en los que R₂ representa un grupo nitro, pueden someterse a reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica, para producir compuestos de la formula general I, en los que R₂ sea un grupo amino. Cuando uno de los R₁ y R₂, o ambos, es o son grupos amino, puede o pueden convertirse en (a) un grupo alkilamino o dialkilamino, por alkilación, por ejemplo por reacción con un ester alkílico, en presencia de un agente fijador de ácido, o (b) un sustituyente acilamido por acilación tal como acetilación empleando anhídrido

37 FIVE

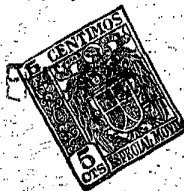


264470

- acético o formilación empleando ácido fórmico o anhídrido fórmico-acético, o (c) un grupo alkoxicarbonilamino, por reacción con un cloroformiato alquílico, o (d) un grupo monohidroxiálkilamino, por reacción con cloroformiatos cloroalquílicos, seguida por hidrólisis alcalina, o con un óxido alquilénico, tal como óxido etilénico, o (e) un grupo di-(hidroxiálkil)amino, por reacción con un óxido alquilénico, o (f) un grupo carbamoilamino o N-álkilcarbamoilamino, por reacción con un cianato de metal alcalino o un isocianato alquílico, respectivamente, o (g) en el caso de R_1 solamente, un grupo oxacolidona por reacción con cloroformiatocloroetílico y tratamiento del compuesto cloroetoxicarbonilamino resultante, con un hidróxido de metal alcalino, para llevar a cabo el cierre del anillo. Cuando cualquiera o los dos R_1 y R_2 es o son grupos acilamido, puede o pueden convertirse en un sustituyente amínico por hidrólisis, de acuerdo con métodos conocidos para hidrolizar dichas amidas, o en un sustituyente alquilamínico por reducción, por ejemplo, con hidruro litio-aluminio.
5. 10. 15. 20.

Cuando los compuestos de la fórmula general I se utilizan para fines terapéuticos, en la forma de sales ácidas de adición, debe tenerse presente que solamente deben utilizarse en la práctica aquellas sales que contengan aniones relativamente inocuos para el organismo animal cuando se utilicen en dosis terapéuticas, de tal modo que las propiedades fisiológicas beneficiosas inherentes al compuesto primitivo no se vicien por efectos secundarios achacables a estos aniones o radicales; en otros términos solo se consideran las sales atóxicas. Las sales

25. 30.



26447

- ácidas de adición adecuadas, comprenden: hidroháluros (por ejemplo hidroclo-
ruros), fosfatos, nitratos, sulfatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, metano-sul-
fonatos, etano-disulfonatos e isetionato. Estas sales
5. pueden obtenerse partiendo de bases de la fórmula general I por los métodos anteriormente empleados en la técnica de preparación de sales de adición ácidas. Por ejemplo, pueden prepararse mezclando la base precisa con una cantidad equivalente de ácido atóxico, en un disolvente, y
10. aislando la sal resultante por filtración después, si es necesario, de evaporar parte o todo el disolvente. Las sales ácidas de adición pueden purificarse por cristalización o por cualquier otro método comúnmente empleado en la técnica.
15. Los ejemplos siguientes aclaran este invento:

EJEMPLO I

- (a) - Se preparó bromuro-metanosulfonato de 2-p-aminofeniletilo, por hidrogenación catalítica de una solución de 460 g. de bromuro de 2-p-nitrofeniletilo en
20. 3.500 ml. de metanol, que contenía 130 ml. de ácido metanosulfónico, sobre óxido de platino (2%) a 29,4 kg/cm². La evaporación de la solución filtrada, proporcionó un residuo cristalino que se recrystalizó en acetona/eter para dar bromuro metanosulfonato de 2-p-aminofeniletilo,
25. (428 g. 73%) punto de fusión 161-162°C.
- (b) - Se añadieron 56 g. de acetato sódico anhidro, seguido por anhídrido acético, 750 ml., a una solución de 180 g. de bromuro metanosulfonato de 2-p-amino-
30. feniletilo, en 750 ml. de ácido acético glacial, a unos 35°C. La mezcla de reacción se agitó a unos 25°C. durante



264470

20 minutos, luego se enfrió entre 0° y 5°C., añadiendo 66 ml. de ácido nítrico fumante, densidad 1.51, durante otros 20 minutos. Después de dejar que la mezcla se agitara a 5°C. durante 20 minutos y a la temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en unos 8 kg. de agua helada. El producto sólido se retiró por filtración, se lavó con 20 litros de agua y se recristalizó en una mezcla de 1.300 ml. de isopropanol y 70 ml. de etilmetilketona, para dar 145 g., 83%, de bromuro de 2-(4-acetamido-3-nitrofenil)etilo, punto de fusión 128-129°C.

(c) - Se calentaron juntos sometidos a reflujo, durante 18 horas 41,1 g. de bromuro de 2-(4-acetamido-3-nitrofeniletilo), 48,9 g. de N-fenilpiperacina y 500 ml. de tolueno seco. La mezcla de reacción enfriada se filtró para separar el bromuro de fenilpiperacina (32,3 g. 93%) y el filtrado se evaporó para dar un residuo cristalino amarillo, que se recristalizó en isopropanol/ciclohexano, para obtener, por enfriamiento a 0°C 43,2 g., 82%, de 1,2'-(4-acetamido-3-nitrofenil)-etil-4-fenilpiperacina, punto de fusión 117-119°C.

EJEMPLO 2.

La hidrogenación catalítica de una solución de 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenil)-etil-4-fenilpiperacina (preparada como se describe en el ejemplo 1) (30 g.) en 300 ml. de metanol, en níquel Raney al 10% a 4,9 kg/cm², proporcionó, después de evaporación de la solución filtrada y recristalización del producto en isopropanol/petroleo ligero (punto de ebullición 40-60°C), 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)-etil-4-fenilpiperacina (23,9 g. 87%) punto de fusión 160-161°C.



264470

EJEMPLO 3.

5. Durante 10 minutos se añadieron 12 ml. de anhídrido acético, a la temperatura ambiente, a una solución de 5 g. 0,014 mol. de 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)-etil-4-fenilpiperacina, en 100 ml. de N ácido acético. Después de agitarse durante 90 minutos a la temperatura ambiente, la solución se vertió en un exceso de agua helada, y se alcalinizó, (pH = 9) por la adición de amoníaco acuoso. Después de permanecer durante la noche a unos 0°C., el sólido precipitado se separó por filtración, se secó y luego se recristalizó en 150 ml. de isopropanol para obtener 4,4 g., 79% de 1-2'-(3,4-diacetamidofenil)-etil-4-fenilpiperacina, en forma de agujas blancas y fibrosas, punto de fusión 202-204°C.

15. EJEMPLO 4.

20. Se calentaron juntos, durante 17 horas, sometidos a reflujo, 20 g. de bromuro de 2-(4-acetamido-3-nitrofenil)-etilo, 20 g. de N-o-clorofenilpiperacina 12,8 g. de trietilamina seca, 9,6 ml. y 300 ml. de benceno seco. La mezcla de reacción enfriada, se sometió a la filtración y el filtrado se lavó dos veces con 150 ml. de agua en cada una. La evaporación de la solución de benceno desecada (con sulfato magnésico), proporcionó un residuo sólido que se recristalizó dos veces en isopropanol para obtener 16 g., 57%, de 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenil)-etil-4-o-clorofenilpiperacina.

30. Se prepararon análogamente 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenil)etil-4-m-clorofenilpiperacina (rendimiento 59%) punto de fusión 80-81°C. después de cristalización en etanol/petroleo ligero (punto de ebullición 60-80°C) 1-2'-

264470



- (4-acetamido-3-nitrofenil)-etil-4-(m-trifluorometilfenil) piperacina(88% de rendimiento) punto de fusión 95-98°C. después de cristalización en isopropanol/petroleo ligero (punto de ebullición 60-80°C) 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenil)etil-4-o-fluorofenilpiperacina(rendimiento 53%) punto de fusión 135-136°C. después de recristalización en isopropanol, 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenil)etil-4-p-clorofenilpiperacina(rendimiento 65%)punto de fusión 157-160°C después de cristalización en acetato de etilo.

10. EJEMPLO 5.

La hidrogenación catalítica de 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina(preparada como se describe en el ejemplo 4)por el método descrito en el ejemplo 2, proporcionó un rendimiento de 76% de 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)-etil-4-o-clorofenilpiperacina, punto de fusión 152-153°C. después de cristalización en isopropanol.

20. Se prepararon de modo análogo 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)etil-4-m-clorofenilpiperacina, rendimiento 80%, punto de fusión 139-140°C. después de cristalización en isopropanol; 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)etil-4-(m-trifluorometilfenil)piperacina, rendimiento 59%, punto de fusión 149-151°C. después de cristalización en isopropanol; 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)etil-4-o-fluorofenilpiperacina, rendimiento 77% punto de fusión 164-166°C., después de cristalización en isopropanol, y 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)etil-4-p-clorofenilpiperacina, rendimiento 95%, punto de fusión 191-193°C., después de cristalización en cloroformo/petroleo ligero, punto de ebullición 60-80°C:

31 ENM



264470

EJEMPLO 6.

La acetilación de 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina (preparada como se describe en el ejemplo 5) por el método descrito en el ejemplo 3, proporcionó un rendimiento del 80% de 1-2'-(3,4-diacetamidofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, punto de fusión 191-191,5°C., después de cristalización en isopropanol.

5.

Se prepararon análogamente 1-2'-(3,4-diacetamidofenil)etil-4-m-clorofenilpiperacina, rendimiento 85%, punto de fusión 197-198°C., después de cristalización en isopropanol:

10.

1-2'-(3,4-diacetamidofenil)etil-4-(m-trifluorometilfenil)-piperacina, rendimiento 59%. punto de fusión 164-165°C., después de cristalización en isopropanol, y 1-2'-(3,4-diacetamidofenil)etil-4-o-fluorofenil-

15.

piperacina, rendimiento 68%, punto de fusión 193-194°C., después de cristalización en isopropanol.

EJEMPLO 7.

Se calentaron sometidos a reflujo, durante 30 minutos, 30 g. de 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, con una solución de 10,5 g. de hidróxido potásico, en 360 ml. de etanol acuoso 1:1. La dilución con 250 ml. de agua y el enfriamiento a 0 g. permitió que cristalizara el aceite precipitado. El producto sólido se filtró para su separación, se lavó con agua, se secó y se recristalizó en isopropanol/petroleo ligero, punto de ebullición 40-60°C., para dar 22,4 g., 87% de 1-2'-(4-amino-3-nitrofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, punto de fusión 104-106°C.

20.

25.

Se prepararon análogamente 1,2'-(4-amino-3-nitrofenil)etil-4-fenilpiperacina, rendimiento 82%, punto

30.



204470

de fusión 136-138°C., después de cristalización en acetona/isopropanol, y 1,2'-(4-amino-3-nitrofenil)etil-4-(m-trifluorometilfenil)-piperacina, rendimiento 78%, punto de fusión 89°C., después de cristalización en etanol acuoso.

5.

EJEMPLO 8.

(I) - La hidrogenación catalítica de una solución de 1-2'-(4-amino-3-nitrofenil)-etil-4-o-clorofenilpiperacina (preparada como se describe en el ejemplo 7, 40 g.) en 350 ml. de metanol sobre 10% de níquel Raney a 32,2 kg/cm². dió, después de evaporación de la solución filtrada y de recristalización del producto en isopropanol/petroleo ligero, punto de ebullición 60-80°C., 1-2'-(3,4-diaminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina (33,5 g., 91%) punto de fusión 97-98°C. El punto de fusión puede elevarse, por ulterior recristalización, a 98-99°C.

10.

15.

(II) - Esta o-fenilendiamina sustituida, puede prepararse también calentando 1-2'-(4-amino-3-nitrofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina (preparada como se describe en el ejemplo 7, 40 g.), cloruro estannoso, 175 g., etanol, 150 ml. y ácido clorhídrico 450 ml. densidad, 1,18 entre sí, sometidos a reflujo, durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. y el precipitado de cloruro estannico se separó por filtración y se lavó, primero con ácido clorhídrico, densidad = 1,18, y luego con acetona. El cloruro estannico secado (115 g.) se disolvió a continuación en 300 ml. de agua, y la solución se hizo alcalina con hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La evaporación de los extractos secado con sulfato magnésico y cloroformico, combinados, y la re-

20.

25.

30.



264470

cristalización del residuo del isopropanol/petroleo ligero (punto de ebullición 60-80°C). proporcionó 26,6 g., 72% de 1-2'-(3,4-diaminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, punto de fusión 97-98°C. El dicloruro tenía un punto de fusión de 270°C. (con descomposición) en un tubo capilar evacuado y cerrado.

5.

EJEMPLO 9.

(I) - Se agitaron juntos de 5 a 10°C., durante 2 horas 59 g. de metanosulfonato de bromuro de 2-p-aminofeniletilo (preparado como se describe en el ejemplo 1) 20 g. de trietilemina seca y 400 ml. de benceno seco. Se añadieron de una vez 22,5 g. de trietilemina, y a continuación, inmediatamente, una solución de 17,5 ml. de cloruro de metanosulfonilo en benceno seco (50 ml.) que se añadió durante 20 minutos de 5 a 8°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente y luego se calentó, bajo reflujo, durante 45 minutos, se enfrió a 0°C. y se filtró. El filtrado se lavo dos veces, cada una con 500 ml. de agua, se secó con sulfato magnésico y se evaporó para proporcionar un residuo cristalino castaño pálido. La recrystalización en acetato de etilo/petroleo ligero, punto de ebullición 60-80°C, proporcionó 34,5 g. de bromuro de 2-p-metanosulfamidofeniletilo, rendimiento 67%, punto de fusión 102-103°C.

10.

15.

20.

25.

30.

(II) - Se preparó a 35°C. una solución de bromuro de 2-p-metanosulfamidofeniletilo (18,2 g) en una mezcla de 120 ml. de ácido acético glacial y 120 ml. de anhídrido acético; luego se enfrió a 0°C. y durante 5 minutos se añadió a una solución agitada de 7 ml. de ácido nítrico fumante, densidad = 1,51, en 15 ml. de ácido acé-



264470

5. tico glacial y 15 ml. de anhídrido acético, de -5°C . a 0°C . La mezcla se agitó de -5 á $+3^{\circ}\text{C}$. durante 1 hora y luego se vertió sobre un exceso de hielo machacado. El producto sólido se separó por filtración, se lavó con agua y luego se recrystalizó en isoporpanol (200 ml.) para dar bromuro de 2-(4-metanosulfamido-3-nitrofenil)etilo en forma de microagujas amarillas, (19 g., 90%) punto de fusión $101-102^{\circ}\text{C}$.

10. (III) - Se calentaron juntos, sometidos a reflujo durante 16 horas y luego se enfriaron y filtraron, 18 g. de bromuro de 2-(4-metanosulfamido-3-nitrofenil)etilo, 10,3 g. de N-o-clorofenilpiperacina, 6,4 g. de trietilamina seca y 250 ml. de benceno seco. El filtrado se lavó con agua tres veces y 100 ml. cada una, luego se secó con sulfato magnésico y se evaporó para dar un aceite que
15. cristalizó lentamente al triturarse con etanol frío. Dos recrystalizaciones en etanol proporcionaron 1-2'-(4-metanosulfamido-3-nitrofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, en forma de un sólido microcristalino (8,7 g. 27) punto de fusión $107-108^{\circ}\text{C}$.
20.

EJEMPLO 10.

25. Se disolvieron 4 g. de 1-2'-(4-metanosulfamido-3-nitrofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina (preparada como se describe en el ejemplo 9) en tetrahidrofurano (200 ml.) que contenían 3 ml. de hidrato de hidracina (98-100%). La solución roja se calentó a 40°C . y se añadió una cantidad catalítica de níquel Raney. La mezcla de reacción se conservó a unos 40° durante 10 minutos y luego a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un exceso de níquel
30. Raney a la mezcla que luego se hirvió durante pocos minu-



204470

tos y se filtró a través de tierra de diatomeas. La evaporación del filtrado a sequedad proporcionó 3,6 g. de 1-2'-(3-amino-4-metanosulfamidofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, rendimiento 94%, en forma de un sólido microcristalino, punto de fusión 189-191°C. El punto de fusión puede elevarse, por recristalización en metanol acuoso a 193-195°C.

EJEMPLO 11.

Se disolvieron a la temperatura ambiente en una solución de 60 ml. de ácido acético glacial en 160 ml. de agua 8,9 g. de 1-2'-(3-amino-4-metano-sulfamidofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina(preparada como se describe en el ejemplo 10. La mezcla de reacción se enfrió a unos 5°C. se trató con anhídrido acético (15 ml. y luego se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 2 horas. La temperatura se redujo nuevamente a unos 50°. por adición de hielo machacado, a la vez que se ajustaba el pH de la mezcla de reacción a 10, por la cuidadosa adición de solución amoniaca 0,88. El sólido precipitado se extrajo con cloroformo y luego se trató del modo corriente para dar 6,3 g., rendimiento del 63% de 1-2'-(3-acetamido-4-metanosulfamidofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, en forma de microagujas incoloras,(6,3 g. 63%) punto de fusión 174-175°C. después de recristalización en metil-etil ketona/petroleo ligero(punto de ebullición 60-80°C.

EJEMPLO 12.

Durante 10 minutos, y a la temperatura ambiente, se añadieron 30 ml. de anhídrido propiónico a una solución agitada de 10 g. de 1-2'-(3,4-diaminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina(preparada como se describe en el ejem-

37 ENE

264470



5. plo 8) en ácido N propiónico (100 ml.). Después de 2 horas a unos 25°C., la solución se vertió en un exceso de hielo/agua que contenía 45 ml. de amoníaco acuoso, densidad 0,88. El sólido precipitado se separó por filtración, se secó y luego se recrystalizó en 90 ml. de isopropanol, para proporcionar 6,2 g., rendimiento del 48% de 1-2'-(3,4-depropionamidofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, punto de fusión 134-135°C.

EJEMPLO 13.

10. (a) - Durante media hora se añadió gota a gota a 0° ± 2°C., una mezcla de 5,9 ml. de ácido nítrico fumante, densidad 1,51 y 4 ml. de ácido sulfúrico, densidad 1,84. a una solución enérgicamente agitada, de 30 g. de semisulfato de bromuro de 2-p-aminofeniletilo, en 100 ml.
15. de ácido sulfúrico, densidad, 1,84. La mezcla de reacción se conservó a 0° ± 2°C. durante 1 hora y luego se dejó calentar lentamente durante 2 horas a 20°C. La mezcla de reacción rojo oscuro, se añadió a continuación gota a gota en una mezcla enérgicamente agitada de hielo machacado y agua (alrededor de 500 g.) conservándose la temperatura inferior a 5°C., por la frecuente adición de pequeñas partes de dióxido de carbono sólido finamente pulverizado. El precipitado amarillo fino se separó rápidamente por filtración, se lavó con una pequeña cantidad, unos 100 ml. de agua
20. a la temperatura del hielo, se escurrió perfectamente y luego se disolvió en 250 ml. de ácido ^{acético}/glacial. Se añadieron 100 ml. de anhídrido acético y luego 100 g. de acetato sódico anhidro, a la solución, que luego se calentó en un baño de vapor durante 15 minutos. La mayor parte del ácido
25. acético y del anhídrido se retiró por evaporación a presión
- 30.

264470

31 ENE



5. reducida, y el residuo se vertió en hielo machacado (alrededor de 500 g.). El precipitado amarillo naranja se separó por filtración y se disolvió en cloroformo. La solución clorofórmica se lavó con agua, se secó con sulfato magnésico y se evaporó para dar el sólido bruto que se recristalizó en acetato de etilo/ciclohexano para proporcionar 21,5 g., rendimiento 62% de bromuro de 2-(4-acetamido-2-nitrofenil)-etilo, en forma de sólido microcristalino amarilloraranja pálido, punto de fusión 108-110°C.

10. (b) - La reacción de bromuro de 2-(4-acetamido-2-nitrofenil)etilo, con dos equivalentes de N-fenilpiperacina, por el método descrito en el ejemplo 1, proporcionó un rendimiento de 1-2'-(4-acetamido-2-nitrofenil)etil-4-fenilpiperacina, punto de fusión 137-139°C. después de recristalización en isopropanol/ciclohexano.

EJEMPLO 14.

20. La hidrogenación catalítica de 1-2'-(4-acetamido-2-nitrofenil)etil-4-fenilpiperacina (preparada como se describe en el ejemplo 13) por el método descrito en el ejemplo 2, proporcionó un rendimiento del 92% de 1-2'-(4-acetamido-2-amino-fenil)-etil-4-fenilpiperacina, punto de fusión 154-155°C., después de cristalización en metanol acuoso.

EJEMPLO 15.

25. Durante 45 minutos a la temperatura ambiente se añadió una solución de 1-2'-(4-acetamido-3-nitrofenil)-etil-4-o-clorofenilpiperacina (preparada como se ha descrito en el ejemplo 5, y en la cantidad de 25 g.) en 400 ml. de tetrahidrofurano a una suspensión agitada de 10 g. de hidruro de litio aluminio en 150 ml. de tetrahidrofurano, en

30.



264470

- atmósfera de nitrógeno. Cuando la adición fue completa, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente, se calentó bajo reflujo durante 8 horas, a continuación se enfrió a 0°C. y se trató sucesivamente
5. con una solución de 6,8 ml. de agua en 50 ml. de tetrahydrofurano, una solución de 1,4 g. de hidróxido sódico en 6,8 ml. de agua, y 29 ml. de agua, agitada durante 30 minutos y filtrada. La evaporación del filtrado a sequedad, proporcionó 18,3 g., rendimiento 76% de 1-2'-(3-amino-4-N-etilaminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, en forma de agujas rojo pálido, punto de fusión 136-138°C., después de recristalización en isopropanol/ciclohexano.
- 10.

EJEMPLO 16.

- La reacción de 1-2'-(3-amino-4-N-etilaminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina (preparada como se describe en el ejemplo 15) con anhídrido acético por el método descrito en el ejemplo 3, proporcionó un rendimiento del 74% de 1-2'-(3-acetamido-4-N-etilacetamidofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, punto de fusión 198-199°C. después de recristalización en isopropanol/petroleo ligero (punto de ebullición 40-60°C).
- 15.
- 20.

EJEMPLO 17.

- Durante 20 minutos se añadió, gota a gota, una solución de 1,4 ml. de 2-cloro-etilcloroformiato en 25 ml. de cloroformo seco, a una solución agitada de 5 g. de 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina (preparada como se describe en el ejemplo 5) en 25 ml. de cloroformo, a la temperatura ambiente. Cuando la adición fué completa, la mezcla se calentó bajo reflujo durante 30 minutos, y el cloroformo se eliminó a continuación, por
- 25.
- 30.



5. evaporación a presión reducida. El residuo se cristalizó en isopropanol y el producto se recrystalizo en isopropanol acuoso, para proporcionar 2,9 g., rendimiento del 42% de cloruro de 1-2'-(4-acetamido-3-N-^B-cloroetoxi-carbonilaminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, punto de fusión 208-209°C.

10. Se preparó analogamente partiendo del cloroformiato de metilo, la 1-2'-(4-acetamido-3-N-metoxicarbonilaminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, rendimiento 25% punto de fusión 142-143°C. después de recrystalización en etanol acuoso.

EJEMPLO 18.

15. Se calentó bajo reflujo de cloruro de 1 g. de 1-2'-(4-acetamido-3-N-^B-cloroetoxicarbonilaminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina (preparada como se describe en el ejemplo 17, con una solución de 0,63 g. de hidróxido potásico en 10 ml. de etanol, durante 3 horas, y la mezcla de reacción se vertió luego en hielo/agua, en la cantidad de unos 50 g. La saturación con cloruro sódico precipitó un sólido que se recogió por filtración y recrystalizó en 10 ml. de isopropanol, para proporcionar 0,7 g., rendimiento del 85% de 2-amino-5-3'-(2-4'-o-clorofenilpiperacina-^Betil)feniloxazolid-2-ona, punto de fusión 168-169°C.

EJEMPLO 19.

25. Se añadió, con agitación, una solución de 0,46 g. de cianato sódico en 15 g. de agua, a una solución de 2,5 g. de 1-2'-(4-acetamido-3-aminofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, en 2,7 ml. de ácido isetiónico 5N y 180 ml. de agua a 10-15°C. La solución se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente, se dejó reposar durante la no-

30.

264470



5. che y se alcalinizó con trietilamino a 0°C. La suspensión resultante se agitó con cloroformo y se recogió el producto insoluble, 1,8 g. La recristalización en metanol (25 ml.) dió 1-2'-(4-acetamido-3-ureidofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina en forma de agujas incoloras en la cantidad de 1g. de rendimiento 36%, punto de fusión 204-205°C. (descomposición).

10. Se preparó analogamente la 1-2'-(3,4-diureidofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, con un rendimiento del 31%, punto de fusión 258-260°C., (descomposición) después de la cristalización en etanol.

EJEMPLO 20

15. (a) - Se añadieron lentamente, durante 30 minutos a la temperatura ambiente, 140 g. de cloruro de 4-clorobutirilo a una mezcla agitada de 50 g. de acetanilida 250 g. de cloruro de aluminio y 150 ml. de disulfuro de carbono. Cuando la adición fué completa, la mezcla de reacción se calentó sometida a reflujo en un baño de agua caliente de 50 á 70°C., durante 90 minutos y luego se

20. evaporó a presión reducida. El aceite residual se vertió lentamente, con agitación vigorosa, en 4 kg. de hielo/agua y el producto sólido se recogió por filtración y se disolvió en 1 litro de isobutil-metil-ketona. La solución ketónica se lavó con agua, se secó con sulfato magnésico

25. y se evaporó a presión reducida, para dar un residuo sólido que por recristalización en una mezcla de 500 ml. de acetato de etilo y 200 ml. de metil-etil-ketona proporcionó 48 g. de cloruro de 4-p-acetamidofenil-4-oxobutil, rendimiento del 54%, punto de fusión 162-164°C.

30. (b) - Se añadieron 4,5 ml. de ácido nítrico fu-



264470

- mante, densidad = 1,51, á 0,5°C., a una mezcla agitada de 20 ml. de ácido acético glacial y 20 ml. de anhídrido acético. La mezcla de nitración se conservó alrededor de 0°C. mientras se añadía gota a gota, durante 15 minutos
5. una solución de cloruro de 4-p-acetamidofenil-4-oxobutilo, (10 g.) en 45 ml. de ácido acético glacial y 45 ml. de anhídrido acético. Cuando la adición fué completa, la mezcla de reacción se calentó cuidadosamente a 35°C. para conseguir la completa solución, luego se dejó enfriar hasta
10. unos 25°C. y permanecer a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla se vertió en 500 g. de hielo y el sólido amarillo recogido por filtración, se lavó, se seco y se recrystalizó en isopropanol, para obtener 6,8 g., rendimiento 57% de cloruro de 4-(4-acetamido-3-nitro)fenil-4-oxobutil, punto de fusión 82-82,5°C.
- 15.

Se calentaron juntos durante 16 horas y sometidos a reflujo 6,3 g. de cloruro de 4-(4-acetamido-3-nitro)fenil-4-oxobutil, 8,7 ml. de N-o-clorofenilpiperacina y 100 ml. de metiletiketona. El residuo obtenido por evaporación del disolvente se disolvió en 100 ml. de cloroformo, y la solución se lavó sucesivamente 2 veces con 100 ml. de agua cada una, 50 ml. de amoníaco acuoso N y 100 ml. de agua. La evaporación del extracto cloroformico secado con sulfato magnésico, proporcionó un residuo sólido que,

20. cristalizado dos veces en isopropanol, proporcionó 2,5 g. rendimiento del 27% de 1-4'-(4-acetamido-3-nitrofenil)-4'-oxobutil-4-o-clorofenilpiperacina, punto de fusión 150-151°C

25.

EJEMPLO 21.

Se preparó anhídrido fórmico-acético, calentando

30. 8,6 ml. de ácido fórmico y 20, 4 ml. de anhídrido acético,



204470

- a 50-60°C. durante 2 horas. Se añadieron 6 ml. de este reactivo bruto a una solución de 1,4 g. de 1-2'-(4-amino-3-nitrofenil) etil-4-o-clorofenilpiperacina (preparada como se describe en el ejemplo 7) en 10 ml. de benceno seco. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 10 minutos, se enfrió, se diluyó en 15 ml. de benceno y se sacudió vigorosamente con unos 200 ml. de amoníaco acuoso 0,5N. La capa de benceno se separó, se secó con sulfato magnésico y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo que por recristalización en benceno/petroleo ligero, punto de ebullición 60-80°C., proporcionó 0,6 g., rendimiento 39% de 1-2'-(4-formamido-3-nitrofenil)etil-4-o-clorofenilpiperacina, punto de fusión 100-101°C.
- 5.
- 10.

N O T A

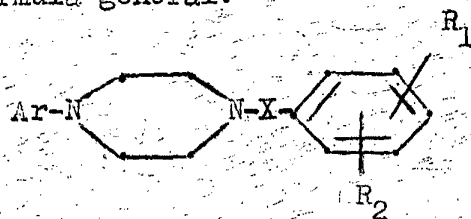
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También
20. se hace constar que el invento se refiere a dos solicitudes de patente presentadas en Inglaterra nº 3.728 y 31.218, fechas respectivas 2 de febrero y 9 de septiembre de 1.960 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo
25. lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE N-FENILPIPERACINA"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1º.- Procedimiento de preparación de compuestos de N-fenilpiperacina, caracterizado porque estos se ajustan
- 30.



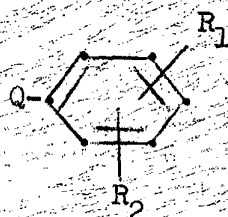
264470

tan a la formula general:



(en la que X representa un hidrocarburo de cadena lineal, saturado o etilénicamente insaturado, de 2 á 4 átomos de carbono, que puede estar sustituido por un grupo alkilo

- 5. o hidroxí, o por ambos a la vez, y cuando la cadena contiene 4 átomos de carbono, el átomo de carbono adyacente al grupo fenilo puede sustituirse por un grupo oxo; Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos de los sustituyentes elegidos de los grupos
- 10. alkilo, haloalkilo y ciano, y átomos de halógeno; R₁ representa un grupo en la posición meta o para elegido de un grupo amino o amino-sustituido, tal como monoalkilamino, dialkilamino, monohidroxialkilamino, o di(hidroxialkil)amino, o un grupo susceptible de convertirse en
- 15. un grupo amino tal como acilamino, N-alkilacilamido, carbamoilamino, alkoxycarbonilamino o un grupo N-oxazolidona; R₂ representa un grupo en cualquier posición no ocupada por R₁ y representa un grupo nitro o cualquier grupo dentro de la definición de R₁, excepto un grupo N-oxazolidona) y sus sales ácidas de adición, y por comprender el reaccionar un compuesto de la formula Ar-P con un compuesto de la formula general:
- 20.



en la que P y Q son grupos que actuan entre si para pro-



264470

ducir una agrupación de la formula:



siendo Ar, R₁ R₂ y X tal como antes se ha definido, y si se desea, convirtiendo por métodos conocidos, cualquiera de R₁ y R₂ en el producto resultante en grupos distintos dentro de las definiciones antes indicadas de estos símbolos.

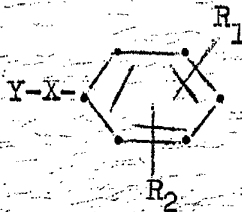
5.

2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado por comprender el hacer reaccionar una N-fenilpiperacina de la formula general:



(en la que Ar es tal como se define en la reivindicación 1ª) con un compuesto de la formula general:

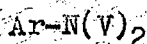
10.



en la que Y representa el residuo ácido de un ester reactivo y X, R₁ y R₂ son como se ha definido en la reivindicación 1ª.

15.

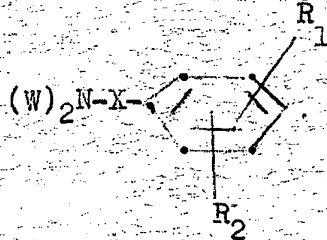
3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por hacerse reaccionar un derivado fenílico de la formula:





26447

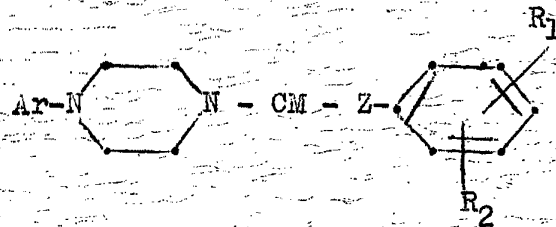
con un compuesto de la formula general:



5. en la que uno de los simbolos V y W representa hidrógeno y el otro representa una agrupación -CH₂-CH₂-Y, representando Y el residuo ácido de un ester reactivo, y X, R₁ y R₂ son tal como se ha definido en la reivindicación 1ª.

10. 4ª.- Procedimiento, según reivindicación 2ª o 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo calentando los reactivos en un disolvente inerte, en presencia de un agente fijador de ácido.

15. 5ª.- Procedimiento, caracterizado porque X representa un hidrocarburo de cadena lineal, saturado o etilénicamente insaturado, de 2 á 4 átomos de carbono que pueden sustituirse por un grupo alkilo o hidroxilo, o por los dos a la vez, y que comprende el reducir un compuesto de la formula general:



20. (en la que M representa un átomo de oxígeno o de azufre, Z representa un hidrocarburo de cadena lineal saturado o etilénicamente insaturado, que contiene de 1 á 3 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por un grupo alkilo o hidroxilo, o ambos a la vez, y Ar, R₁ y R₂ son

201470

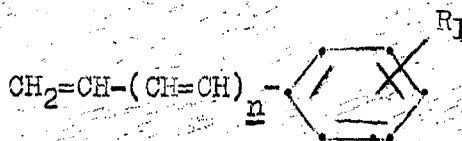


como se definió en la reivindicación 1ª) por métodos conocidos para reducir un grupo carbonilo o tiocarbonilo o un grupo metileno.

5. 6ª.- Procedimiento, según reivindicación 5ª, caracterizado porque M representa oxígeno y, la reducción del grupo carbonilo se realiza por tratamiento con hidru-ro de litio aluminio.

10. 7ª.- Procedimiento, según reivindicación 5ª, ca-racterizado porque M representa azufre, y la reducción del grupo tiocarbonilo se realiza con níquel Raney.

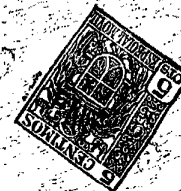
8ª.- Procedimiento, caracterizado porque en la formula general de la reivindicación 1ª X es -CH₂ -CH₂-, -CH₂ -CH=CH-CH₂- o -(CH₂)₄- y por comprender el hacer reaccionar un estireno o butadieno de la formula general:



15. (en la que n es 0 o 1, R₁ es como se ha definido en la reivindicación 1ª, y el anillo bencénico está sustituido en una posición orto o para por un grupo nitro) con una N-fenilpiperacina de la formula general:



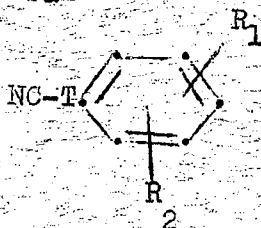
20. (en la que Ar es como se define en la reivindicación 1ª) y, si se desea, reduciendo por métodos conocidos el grupo nitro del producto resultante a amino y, si se desea, en el caso de que n sea 1. reduciendo el doble enlace en el pro-ducto.



264470

9ª.- Procedimiento, caracterizado porque en la formula general de la reivindicación 1ª, X contiene un grupo -CH₂- adyacente al átomo de nitrógeno del núcleo piperacínico y por comprender el reducir un nitrilo de la formula general:

5.



(en la que T representa -CH₂- -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- o -(CH₂)₂-CO- o un grupo de esta naturaleza sustituido por un grupo alkilo o hidroxilo, o un grupo alkilo y un grupo hidroxilo y R₁ y R₂ son como se define en la reivindicación 1ª) en presencia de una N-fenilpiperacina de la formula general:

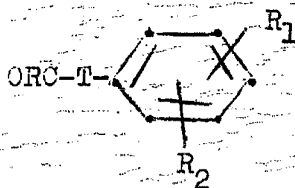
10.



en la que Ar es como se define en la reivindicación 1ª,

10ª.- Procedimiento, caracterizado porque en la formula general de la reivindicación 1ª, X contiene un grupo -CH₂- adyacente al átomo de nitrógeno del núcleo piperacínico, y por comprender el reducir un aldehído o una ketona de la formula general:

15.



(en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alkilo: T representa -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- o -(CH₂)₂-CO- o un grupo de esta naturaleza sustituido por un grupo

264470



alquilo o hidroxilo o un grupo alquilo y un grupo hidroxilo, y R₁ y R₂ son como se ha definido en la reivindicación 1ª) en presencia de una N-fenilpiperacina de la formula general:



5. en la que Ar, es como se definió en la reivindicación 1ª.

11ª.- Procedimiento, según reivindicación 10ª, caracterizado porque la reducción del aldehído o de la cetona se realiza con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de hidrogenación.

10. 11ª.- Procedimiento, caracterizado porque en la formula general de la figura 1, R₁ representa un grupo acilamido en la posición para del anillo fenílico, y R₂ representa un grupo nitro en la posición meta y por comprender el nitrar por métodos conocidos un compuesto de la formula general:

15.



en la que los distintos símbolos son como se ha definido en la reivindicación 1ª.

20. 13ª.- Procedimiento, según reivindicación 12ª, caracterizado porque la nitración de la posición meta del anillo bencénico, se realiza con ácido nítrico fumante en ácido acético glacial y anhídrido acético.

25. 14ª.- Procedimiento, caracterizado porque en la formula general de la reivindicación 1ª, R₁ representa un grupo amino o amino-sustituído en la posición para del anillo fenílico, y R₂ representa un grupo nitro en la po-

26447J



sición meta, y por comprender el hacer reaccionar un compuesto de la formula general:



(en la que Hal representa un átomo de cloro o de bromo, y los demás símbolos son como se define en la reivindicación 1ª) con amoniaco a una amina de la formula NHR_3R_4 , en la que R_3 y R_4 son iguales o distintos y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alkilo o hidroxialkilo.

5.

15ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 14ª, caracterizado por irseguido por la conversión, por métodos conocidos, de alguno o de los dos grupos R_1 y R_2 en grupos distintos, dentro de las definiciones de estos símbolos en la reivindicación 1ª.

10.

16ª.- Procedimiento de preparación de compuestos de N-fenilpiperacina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

15.

Esta memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

31 ENE 1961

Madrid,

W. & BAKER LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO

