

PATENTE DE INVENCION

Case 438/438 A.

279201

Memoria Descriptiva

sobre:

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

Solicitante:

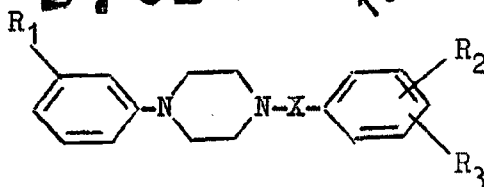
MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en
Dagenahm, Essex, INGLATERRA

Este invento se refiere a procedimientos para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos, terapéuticamente útiles.

El objeto de este invento es proporcionar
5. nuevos compuestos de N-fenilpiperacina, de la fórmula



279201



I

5. -en la que X representa una cadena hidrocarburada li-
neal, saturada o etilénicamente insaturada, de 2 a 4
átomos de carbono, que pueden estar sustituidos por
hasta 2 grupos alkilo, o por un grupo hidroxilo, acilo-
xi, alcoxi u oxo, en el átomo de carbono adyacente al
grupo fenilo; R₁ representa un grupo carbamoilo (com-
prendiendo el mono- y di-N-alkilcarbamoilo), sulfamoilo
(incluyendo mono- y di-N-alkilsulfamoilo), alkilcar-
bonilo, alkiltiocarbonilo, alcoxicarbonilo, ciano, al-
kiltio, alkilsulfinil alkilsulfonil, hidroxialkilo,
aciloxialkilo, nitro, amino (incluyendo mono- y di-alk-
kilamino), acilamido (incluyendo alcanosulfamido), car-
boxi o trifluorometiltio; R₂ representa un átomo de hi-
drógeno, un grupo nitro o una agrupación, $\begin{matrix} R_4 \\ / \\ -N \\ \backslash \\ R_5 \end{matrix}$, en
la que R₄ y R₅, cuando se consideran separadamente,
son iguales o distintos, y cada uno de ellos represen-
ta un átomo de hidrógeno o un grupo alkilo, hidroxial-
kilo o aciloxialkilo, y R₅, además, puede representar
un grupo acilo o tioacilo que contenga carbono (inclu-
yendo alcanosulfonilo), o un grupo carbamoilo (inclu-
yendo mono- y di-N-alkilocarbamoilo), tiocarbamoilo
(incluyendo mono- y di-N-alkiltiocarbamoilo), alcoxi-
carbonilo o alcoxicarbonilalkilo; o R₄ y R₅ juntos,
con el átomo de nitrógeno a que están unidos, represen



27 201

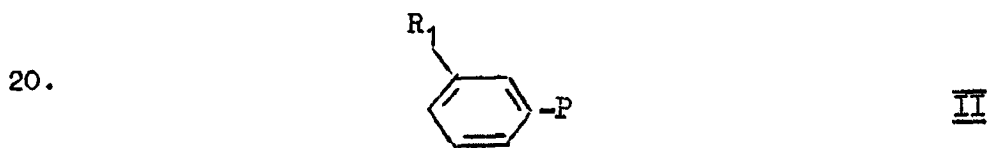
- tan el residuo de un grupo monocíclico, heterocíclico, de 5 ó 6 elementos (por ejemplo pirrolidino piperidino, morfolino ó 2-keto-oxazolidino), y R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi- y las sales ácidas de adición de los compuestos citados. Debe tenerse presente que el número de átomos de carbono de los grupos alkilo, aciloxi y alcoxi que pueden figurar como sustituyentes en la cadena hidrocarbonada X y en cada uno de los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 (en el caso de un grupo que contenga carbono) es de 6 como máximo, y que estos átomos de carbono pueden estar dispuestos en cadenas lineales o ramificadas. Los compuestos anteriores poseen propiedades farmacológicas y sicotrópicas, indicadoras de utilidad en el tratamiento de trastornos siquiátricos.
- 5.
- 10.
- 15.
- Los compuestos preferidos son los representados por la fórmula general I en los que X representa una agrupación o conjunto $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, R_1 representa un grupo acetilo, propionilo, metiltio, metil
- 20.
- 25.
- 30.
- metilsulfinilo, metilsulfonilo, formamido, ciano o dimetilsulfamoilo, y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino, dimetilamino, β -hidroxietilamino, β -acetoxietilamino, formamido, acetamido, metanosulfamido, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilmetilamino, carbamoil amino, tiocarbamoilamino, pirrolidino, o 2-keto-oxazolidino, en la posición para del anillo fenilo, y R_3 representa un átomo de hidrógeno. Son de importancia especial; 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonil-fenil)piperacina, 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metiltiofenil)piperacina, 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-acetilfe-

279201

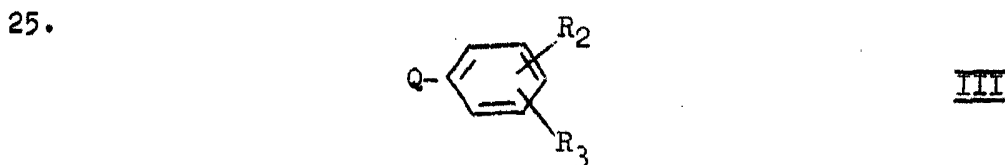


- nil)piperacina, monohidrato de 1-(2-p-formamidofeniletiletil)-4-(m-formamidofenil)piperacina, 1-(2-p-aminofeniletiletil)-4-(m-cianofenil)piperacina, 1-(2-p-amonofeniletiletil)-4-(m-N,N-dimetilsulfamoilfenil)piperacina, 1-(2-p-aminofeniletiletil)-4-(m-propionilfenil)piperacina, 1-(2-p-aminofeniletiletil)-4-(m-metilsulfinilfenil)piperacina, 1-(2-p-acetamidofeniletiletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, 1-(2-p-dimetilaminofeniletiletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, 1-(2-p-etoxicarbonilmetilaminofeniletiletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina y 1-feniletiletil-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, especialmente los compuestos primeramente citados, y sus sales ácidas de adición.

Los derivados N-fenilpiperacina de la fórmula general I, pueden prepararse por métodos que genéricamente pueden describirse como comprendiendo la interacción de compuestos de las fórmulas



y



30. en las que P y Q son grupos tales que actúan entre sí



278201

para producir una agrupación o conjunto de la fórmula

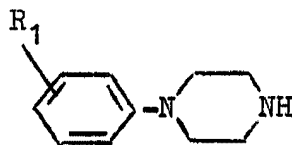


IV

5. en las que X, R₁, R₂ y R₃ son como antes se indicó, y convirtiendo opcionalmente por métodos conocidos en esencia, un grupo R₁ ó R₂, del producto resultante, en otro grupo también comprendido dentro de las definiciones R₁ ó R₂.

10. De acuerdo con una característica de este invento, los compuestos de fórmula general I se preparan por la reacción de una N-fenilpiperacina de la fórmula

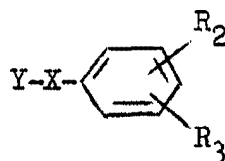
15.



V

(en la que R₁ es como antes se define) con un compuesto de la fórmula general

20.



VI

25. en la que Y representa el residuo ácido de un éster reactivo, tal como un átomo halógeno o un residuo de éster sulfúrico o sulfónico, y X, R₂ y R₃ son como antes se define. La reacción, con preferencia, se lleva a cabo calentando los reactivos en un disolvente inerte tal como un alcohol (por ejemplo etanol), una keto-

30.



279201

na (por ejemplo acetona), un hidrocarburo bencénico o un hidrocarburo halogenado, en presencia de un agente fijador de ácido, por ejemplo un metal alcalino o derivado del mismo, tal como un carbonato alcóxico, amida o hidruro, de metal alcalino, o una base terciaria tal como trietilamina.

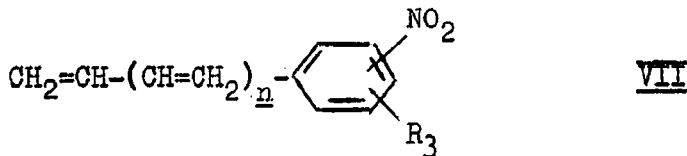
5.

El agente fijador de ácido, es convenientemente un exceso de la N-fenilpiperacina de la fórmula V.

10.

Como variante, estos compuestos de la fórmula I en los que X representa un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ y R_2 representa un grupo nitro, pueden prepararse haciendo reaccionar una N-fenilpiperacina de la fórmula V, con un nitroestireno o nitrofenilbutadieno de la fórmula

15.



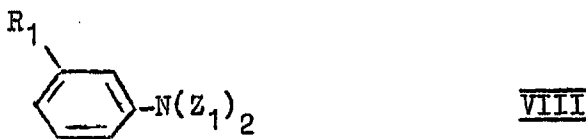
20.

(en la que n representa 0, ó 1, y R_3 es como antes se dijo)opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo n-propanol o n-butanol.

25.

De acuerdo con otra característica de este invento, los compuestos de fórmula general I se preparan por la reacción de un derivado de anilina de la fórmula general

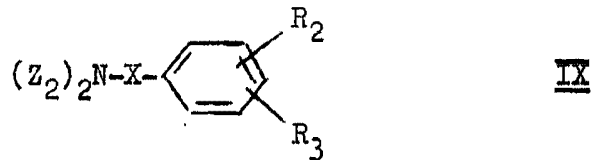
30.





201

con un compuesto de la fórmula general

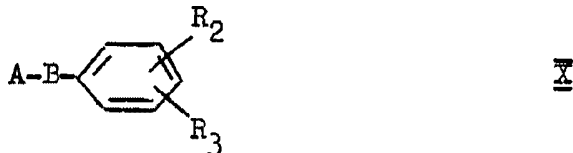


en la que uno de los símbolos Z_1 y Z_2 representa un átomo de hidrógeno y el otro, un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Y}$, siendo Y y los demás símbolos como antes se indicó.

10. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente, y en presencia o ausencia de un agente fijador de ácido, pero se realiza con preferencia en presencia del disolvente y de un agente fijador de ácido, como se indica en relación con el procedimiento antes descrito.
- 15.

De acuerdo con otra característica de este invento, los compuestos de fórmula general I en los que X contiene un grupo $-\text{CH}_2-$ adyacente al átomo de nitrógeno del núcleo piperacina, se preparan reduciendo un nitrilo o aldehído de la fórmula general

20.



25.

(en la que A representa un grupo $-\text{CN}$ ó $-\text{CHO}$, y B representa $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ ó $-(\text{CH}_2)_3-$ ó una agrupación o conjunto análogo sustituido por uno o dos grupos alquilos, o por un grupo hidroxilo, alcoxi, aciloxi u oxo, y R_2 y R_3 son como antes se indicó) con preferen-

30.



279201

- con un cianato de metal alcalino y ácido clorhídrico, o (g) en un grupo heterocíclico que contenga nitrógeno, tal como pirrolidino o 2-keto-oxazolidino, por reacción con un diester reactivo de la fórmula Y-Z-Y
5. (en la que Z representa el residuo de un anillo heterocíclico y es tal que el conjunto $\text{-N} \begin{array}{c} \circ \\ \text{Z} \end{array}$ es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 elementos), por ejemplo, en el caso en que R_2 es 2-keto-oxazolidino, por reacción con cloroformiato de β -cloroetilo y tratamiento del
10. compuesto cloroetoxicarbonilamino resultante, con un hidróxido de metal alcalino, para llevar a cabo el oierre del anillo. Cuando R_2 es un grupo acilamido, puede convertirse en un sustituyente amino por hidrólisis, mediante métodos conocidos en esencia para hidrolizar dichas amidas, o en un sustituyente alquilamino, por reducción, por ejemplo, con hidruro de litio-aluminio, o en un sustituyente N-alkil-acilo, por alquilación. Además, los productos en los que R_1 representa un grupo ciano, pueden hidrolizarse por métodos
15. conocidos en esencia, para producir compuestos de la fórmula I, en los que R_1 es un grupo carboxi.
- 20.

Por la denominación de "métodos conocidos en esencia", tal como se emplea en esta Memoria y en las reivindicaciones adjuntas, se indican métodos anteriormente usados o descritos en la literatura química.

25. Cuando los compuestos de la fórmula general I se usan para fines terapéuticos, en forma de sales ácidas de adición, debe tenerse presente que en la práctica solamente se emplearán aquellas sales que con
30. tengan aniones relativamente inocuos para el organis-



278201

- mo animal, al administrarse en dosis terapéuticas, de tal modo que las propiedades fisiológicas beneficiosas inherentes a los compuestos de base, no se obstaculizan por efectos secundarios imputables a estos aniones; en otros términos sólo se prevén sales atóxicas.
5. Las sales ácidas de adición incluyen haluros (por ejemplo cloruro), fosfatos, nitratos, sulfatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, metanosulfonatos, isotionatos, y etano-disulfonatos. Estas sales pueden prepararse partiendo de las bases de la fórmula general I, por los métodos anteriormente usados en la técnica para la preparación de sales ácidas de adición. Por ejemplo, las sales ácidas de adición pueden obtenerse mezclando la base precisa en una cantidad equivalente de un ácido atóxico, en un disolvente, y aislando la sal resultante por filtración, si es preciso, después de evaporar parte o todo el disolvente. Pueden purificarse por cristalización o por otro método corrientemente usado en la técnica.
- 10.
- 15.
20. Los ejemplos siguientes aclaran este invento.
- EJEMPLO I
- Se agitaron 100 g. de m-clorosulfonilnitrobenzeno en 600 cc. de acetona a -10°C . y durante 45 minutos se añadieron 235 cc., 2,25 equivalentes de solución acuosa de dimetilamina, 40% peso/peso. La mezcla se agitó a -10°C . durante una hora, se conservó entre 0 y 5°C . durante 16 horas, y el disolvente se separó a presión reducida. El sólido residual, después de lavarse dos veces con 500 cc. de agua cada uno, se cristalizó en isopropanol. Se obtuvieron 100,4 g. de N,N-dime-
- 25.
- 30.

278201



JUL. 1962

tilsulfamoilnitrobenceno, 97%, fundían a 120-122°C.

Se hidrogenaron 48,5 gr. de m-N,N-dimetil-sulfamoilnitrobenceno, en β -etoxi-etanol a 4,9 Kg/cm² y 108°C. utilizando un catalizador de níquel Raney.

5. Después de filtración y eliminación del disolvente, el producto se recrystalizó dos veces en etanol, para obtener 29,4 g. de m-N,N-dimetilsulfamoil-anilina, 70%, punto de fusión 154-156°C. Una muestra análitica, fundió a 156-158°C.
10. Se suspendieron 55 g. de m-N,N-dimetilsulfamoilanilina en 250 mm. de ácido acético glacial y 250 ml. de agua, a 0°C., y se añadieron 96 g., 8 moles de óxido de etileno, en forma de corriente suave. La mezcla se agitó a 0°C durante una hora y se dejó
15. calentar a la temperatura ambiente. La agitación se continuó durante otras 36 horas. La solución resultante se calentó en un baño de vapor durante 30 minutos, se enfrió, se alcalinizó con solución de hidróxido sódico y el producto se extrajo con cloroformo. La eva-
20. poración de la solución clorofórmica secada (con sulfato magnésico) dejó una masa semisólida de m-N,N-dimetilsulfamoil-N,N-di-(β -hidroxietil)anilina que tenía pureza suficiente para la etapa inmediata. Una muestra cristalizada en acetato de etilo/ciclohexano,
25. fundió a 92-94°C.
A una solución de m-(N,N-dimetilsulfamoil)-N,N-di-(β -hidroxietil)anilina (35 g.) en 200 cc. de cloroformo seco, a temperatura ambiente, se le añadieron 24,5 g. de tribromuro de fósforo. La solución se
30. sometió a reflujo durante 4 horas, se hizo alcalina



275201

- con carbonato sódico, y se extrajo con cloroformo. La solución clorofórmica secada (con sulfato magnésico), se sometió a evaporación, dejando un aceite que cristalizó. La recrystalización en metanol y luego en n-propanol, proporcionó 8,5 g. de m-(N,N-dimetilsulfamoil)-N,N-di-(β -bromoetil)-anilina, 17%, punto de fusión 89-91°C.
- 5.
- Se sometieron a reflujo en n-butanol, durante 18 horas, 20 g. de sulfamida, 11 g. de cloruro de p-nitrofeniletilamina y 10,5 g., dos equivalentes de carbonato sódico. Se añadió un tercer equivalente de carbonato sódico (5,5 g.) y se continuó el reflujo durante una hora más. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó y se recogió en 400 cc. de cloroformo. Precipitó ácido clorhídrico diluido en un cloruro insoluble. La base sólida obtenida de este material se lavó con agua y se recrystalizó en cloroformo/etanol para dar 12,8 g. de 1-(2-p-nitrofeniletil)-4-(m-N,N-dimetilsulfamoilfenil)piperacina, 64%, punto de fusión 146-148°C.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO II

- Se disolvieron en 150 ml. de dimetilformamida, 10 g. de 1-(2-p-nitrofeniletil)-4-(m-N,N-dimetilsulfamoilfenil)piperacina y se hidrogenó a 5,6 Kg/cm² y 67°C., utilizando catalizador de níquel Raney. La evaporación dejó una base cristalina que era 1-(2-aminofeniletil)-4-(m-N,N-dimetilsulfamoilfenil)piperacina, rendimiento 88%, punto de fusión 129-131°C.
- 25.

EJEMPLO III

- Se añadieron 39,6 cc. de óxido de etileno, a
- 30.



278201

- 5° a 0°C. a una solución de 10 g. de m-aminoacetofenona, en 50 cc. de ácido acético glacial y 50 cc. de agua. La solución se agitó durante 2 horas a 0°C., se dejó en reposo durante la noche a la temperatura ambiente, y finalmente se calentó durante una hora en el baño de vapor, antes de alcalinizar con hidróxido sódico al 25%. El producto se extrajo con cloroformo y se fraccionó para dar m-N,N-di-β-hidroxietilaminoacetofenona, punto de ebullición 194-199°C./0,1 mm.
- 5.
10. (8,9 g., 53%).
- Una solución de 93 g. de n-N,N-di-β-hidroxietilaminoacetofenona en 300 cc. de benceno seco se añadió a gotas a 137,8 g. de oxicloriguro de fósforo, mientras la temperatura se elevó gradualmente a 50-60°C. Una vez terminada la adición, la solución se calentó sometida a reflujo, durante 90 minutos, se enfrió y se vertió en hielo machacado. El producto se extrajo con cloroformo y la solución clorofórmica secada (en sulfato magnésico) se evaporó dejando 85,8 g. de m-N,N-di-β-cloroetilaminoacetofenona bruta, en forma de aceite ligero oscuro, 78%.
- 15.
- 20.
- Se sometieron a reflujo juntos, durante una hora, 18,3 g. de p-nitrofeniletilamina, y 42,6 g. de carbonato sódico en 350 cc. de butanol, añadiendo a gotas 23,3 g. de m-N,N-di-β-cloroetilaminoacetofenona, y la suspensión se sometió a reflujo durante 24 horas. Se añadió una nueva cantidad de carbonato sódico (21,3 g.) y la mezcla se sometió a reflujo durante una hora más, y se filtró. La evaporación del filtrado dejó un aceite que, con ácido clorhídrico pro-
- 25.
- 30.

279201



- porcionó 10,8 g., 31%, de cloruro de 1-(2-p-nitrofenil etil)-4-(m-acetilfenil)-piperazina, de 208-211°C. de punto de fusión, después de cristalización en etanol seco. La anterior recristalización en etanol acuoso,
5. elevó el punto de fusión a 244-245°C. La base libre era un sólido amarillo pálido, punto de fusión 94-95°C. en isopropanol.

EJEMPLO IV

- Se añadieron 122 g. de cloruro estannoso a
10. una solución agitada de 70 g. de cloruro de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-acetilfenil)piperazina, manteniéndose la mezcla a unos 25°C., durante 30 minutos y calentándose luego en el baño de vapor, durante 90 minutos. El precipitado de cloruro estannico, se filtró
15. de la mezcla de reacción enfriada, se disolvió en agua, y esta solución se trató con un exceso de 50% de hidróxido sódico acuoso. La extracción con cloroformo y la evaporación de los extractos clorofórmicos, dejó un residuo sólido, bruto, que al recristalizar en isopropanol/ciclohexano, dejó placas color crema pálido de
20. 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-acetilfenil)piperazina (42,1 g., 73%), punto de fusión 129-131, que aumentó a 135-136°C. por nueva recristalización en metanol acuoso.
25. Se prepararon análogamente de los derivados nitro y dinitro correspondientes, 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metiltiofenil)piperazina (67% rendimiento) en forma de placas color crema pálido, punto de fusión 86-87°C., en ciclohexano (el cloruro fundió a 274-276°C. en isopropanol acuoso); 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-
- 30.

27201



- propionilfenil)piperazina (rendimiento 64%), sólido microcristalino, color crema, punto de fusión 104-105°C. de isopropanol; 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metil-sulfonilfenil)piperacina, (rendimiento 52%), microagujas crema pálido, punto de fusión 154-155°C. de isopropanol; 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-aminofenil)piperacina (rendimiento 71%) sólido microcristalino color crema pálido, punto de fusión 154-155°C., en isopropanol/petróleo ligero (punto de ebullición 60-80°C.);
- 5.
10. 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-trifluorometiltiofenil)-piperazina (rendimiento 61%) sólido microcristalino color rosa pálido, punto de fusión 103°C., de ciclohexano, y 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-hidroximetilfenil)-piperazina (rendimiento 41%) en forma de prismas color crema, punto de fusión 153-154°C. en benceno.
- 15.

EJEMPLO V

- Se calentaron juntos 10 g. de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-acetilfenil)piperazina (preparada como se describe en el Ejemplo IV), 10 cc. de ácido fórmico al 98% y 120 cc. de tolueno, durante 6 horas, al cabo de cuyo periodo había cesado el desprendimiento de ácido fórmico acuoso, recogido en un separador Dean y Stark. El sólido, obtenido por evaporación de la mezcla de reacción, se recristalizó en isopropanol/éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.) y luego se equilibró al 66% de humedad para obtener monohidrato de 1-(2-p-formamidofeniletíl)-4-(m-acetilfenil)-piperazina, en forma de sólido microcristalino crema pálido (8,8 g., 76%), punto de fusión 66-69°C.
- 20.
- 25.
30. Se preparó análogamente, partiendo de la

278201



5. diamina correspondiente (obtenida como se describe en el Ejemplo IV), el monohidrato de 1-(2-p-formamidofeniletíl)-4-(m-formamidofenil)piperazina (rendimiento 68%) en forma de microcristalino, incoloro, punto de fusión 92-93°C., de isopropanol/eter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.) seguido por equilibrado al 66% de humedad.

EJEMPLO VI

10. Durante 10 minutos se añadió una solución de 2 g. de cianato sódico en 20 cc. de agua, a 25°C., a una solución de 10 g. de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-acetilfenil)piperazina (preparada como se describe en el Ejemplo IV) en 200 cc. de agua que contenían 5,2 cc. de ácido clorhídrico, densidad 1,18. Después
15. de agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 0°C. y se separaron, filtraron y secaron los 11,4 g. de monocloruro sólido de 1-(2-p-ureidofeniletíl)-4-(m-acetilfenil)piperazina, punto de fusión > 300°C. El tratamiento de este monocloruro
20. (11,3 g.) con 5,5 g. de metanosulfonato de plata en metanol acuoso (250 cc., 1:4), filtración del cloruro de plata precipitado, y recristalización del residuo al evaporar el filtrado, proporcionó 8,5 g., rendimiento 59%, de sal de monometanosulfonato en forma de microagujas color crema, punto de fusión 227-228°C. en
25. etanol acuoso. La base libre fundía a 187-188°C., en isopropanol.

EJEMPLO VII

30. (I) Se calentó durante 6 horas a 130-135°C. una mezcla de 462 g. de bromuro de p-nitrofenetil y 420 g.

279201



- de dietanolamina. La mezcla enfriada se distribuyó entre 700 cc. de cloroformo y una solución de 120 g. de hidróxido potásico en 1 litro de agua. Se separó la capa clorofórmica, que se lavó con salmueras saturada
5. (2 x 1 litro) y luego se extrajo con ácido clorhídrico 2 N (2 x 1 litro). El extracto ácido combinado, que contenía un poco de material vituminoso, se trató con carbón vegetal, se filtró y se vasificó con solución de hidróxido sólido (1 litro al 25%) a 40°C. La extrac
10. oión con cloroformo (1 litro y 2 x 500 cc.) y la evaporación de los extractos de cloroformo, proporcionaron N,N-di-2-hidroxietyl-p-nitrofenil-etilamina, en forma de un aceite oscuro pálido (281 g.).

- (II) Se añadieron lentamente 250 ml. de cloruro de tionil a una solución del diol (281 g. preparado como antes se describe) en cloroformo (1,5 litros) y la mezcla se calentó a continuación, sometida a reflujo, durante 2 horas. La evaporación de la mezcla de reacción, a sequedad y a presión reducida, seguida por
15. la cristalización del residuo en etilmetilketona/éter, proporcionó 270 g. de producto bruto, punto de fusión 120-122°C. La recristalización en etanol/éter proporcionó 182 g. de cloruro de N,N-di-2-cloroetyl-p-nitrofeniletilamino, en forma de un sólido microcristalino
20. oscuro, punto de fusión 125-127°C.

- (III) Se calentaron juntos, sometidos a reflujo, durante 8 horas, 19,7 g. de cloruro de N,N-di-2-cloroetyl-p-nitrofeniletilamina, 8,3 g. de m-metil-tioanilina, 6,4 g. de carbonato sódico y 250 cc. de
25. n-butanol. Luego se agregaron 6,4 g. de carbonato sódico
- 30.



- co adicional, y se hirvió de nuevo durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró en caliente y el filtrado se trató con 7,2 cc. de ácido clorhídrico, densidad, 1,18, y se evaporó a presión reducida para dar un residuo sólido, que se trituró con unos 250 cc. de éter, se enfrió a 0°C., se filtró y se recristalizó en etanol acuoso/éter, para dar 14,3 g., rendimiento 60%, de monocloruro de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-metiltiofenil)piperazina, en forma de sólido marrón claro microcristalino, punto de fusión 212-214°C. La base libre fundía a 85-86°C.
- 5.
- 10.

- Partiendo de las anilinas metasustituídas adecuadas, se prepararon análogamente, monocloruro de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-acetilfenil)piperazina, rendimiento 54%, punto de fusión 248-249°C., en etanol acuoso/éter; 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-propionilfenil)piperazina, rendimiento 49%, punto de fusión 106-107°C., de isopropanol; 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperazina, rendimiento 52%, punto de fusión 135-136°C., de isopropanol; 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-nitrofenil)piperazina, rendimiento 27%, punto de fusión 117-118°C., de isopropanol/petróleo ligero, punto de ebullición 60-80°C.; monocloruro de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-trifluorometiltiofenil)piperazina, rendimiento 36%, punto de fusión 206-208°C., de metanol/isopropanol/éter, y 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-hidrosimetilfenil)piperazina, rendimiento 56%, punto de fusión 170-171°C., de isopropanol.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO VIII

30. Se calentaron juntos, durante 17 horas, some



279201

- tidos a reflujo, 17,5 g. de cloruro de N,N-di-2-cloroetil-p-nitrofeniletamina (preparado como se describe en el Ejemplo VII) 6,3 g. de m-cianocanilina, 5,6 g. de carbonato sódico y 200 cc. de n-butanol. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó enfriar a 85°C., y se añadieron 25 cc. de trietilamina, manteniéndose la temperatura a 85°C. durante una hora. A continuación, la mezcla se evaporó a sequedad, y el residuo se distribuyó entre cloroformo y agua. La evaporación del extracto clorofórmico, proporcionó un aceite que se recogió en 500 cc. de isopropanol caliente que contenían 5,5 cc. de ácido clorhídrico, densidad 1,18, y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con metiletiketona caliente, se enfrió a 0°C., se diluyó con éter y se filtró. La recristalización de este producto bruto, proporcionó 9,3 g., rendimiento 47%, de 1-(2-p-nitrofeniletil)-4-(m-cianofenil)piperazina, rendimiento 47%, punto de fusión 216-218°C., en etanol/éter.
- 5.
- 10.
- 15.
20. Se prepararon análogamente, partiendo de las anilinas adecuadas metasustituídas, 1-(2-p-nitrofeniletil)-4-(m-metoxicarbonilfenil)piperazina, rendimiento 38%, en forma de sólido microcristalino color amarillo pálido, punto de fusión 114-116°C.; cloruro de 1-(2-p-nitrofeniletil)-4-(m-N,N-dimetil carbamoilfenil)piperazina, alrededor del 40% de rendimiento, sólido cristalino amarillo pálido, higroscópico, aislado por trituración con etilmetiketona y 1-(2-p-nitrofeniletil)-4-(m-acetamidofenil)piperazina, rendimiento 44%, en forma
- 25.
30. de sólido cristalino amarillo, punto de fusión 164-



165°C., de isopropanol.

270201

EJEMPLO IX

- Se añadieron 2,4 g. de monocloruro de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-cianofenil)piperazina (preparado como se describe en el Ejemplo VIII) a una mezcla agitada de 10 g. de cloruro estannoso, cuentas de vidrio y 100 cc. de ácido clorhídrico, densidad 1,18, a 5°C. Se conservó la agitación enérgica, durante una hora a 5°C.; a continuación la temperatura se dejó aumentar a 20°C durante otra hora. Después de otra hora a 20°C., se filtró el precipitado, se lavó con éter y se disolvió en agua. La disolución se trató con un ligero exceso de hidróxido sódico, a unos 5°C. y se extrajo con cloroformo. La evaporación del extracto cloroformico, proporcionó un residuo sólido que, por recristalización en isopropanol/petróleo ligero, punto de ebullición 60-80°C., proporcionó 1 g., rendimiento 50%, de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-cianofenil)piperazina en forma de sólido microcristalino color ante, punto de fusión 124-125°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Se preparó análogamente partiendo del nitroderivado correspondiente, la 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-N,N-dimetilcarbamoilfenil)piperazina, rendimiento 50%, en forma de placa color ante pálido, punto de fusión 164-165°C. de isopropanol/ciclohexano.
- 25.

EJEMPLO X

- Una solución de 12,2 g. de 1-(2-p-nitrofenil etíl)-4-(m-metoxicarbonifenil)piperazina (preparada como se describe en el Ejemplo VIII) en 200 cc. de metanol, se hidrógenó en un catalizador de nickel Raney al
- 30.

279201



- 10% a $4,2 \text{ Kg/cm}^2$ y a una temperatura máxima de 39°C . La solución filtrada se concentró a unos 100 cc. y luego se diluyó con agua suficiente para convertir la solución en apenas turbia al punto de ebullición. La refrigeración en un baño de hierro y sal, proporcionó el producto bruto que, por recristalización en isopropanol/petróleo ligero (punto de ebullición $60-80^\circ\text{C}$.) proporcionó 5 g., rendimiento 45%, de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metoxicarbonilfenil)piperazina en forma de microprismas color crema, punto de fusión $135-136^\circ\text{C}$.

EJEMPLO XI

15. Se calentó a reflujo, durante 10 horas, una solución de 14,2 g. de cloruro de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-cianofenil)piperazina (preparada como se describe en el Ejemplo VIII) en 500 cc. de ácido clorhídrico, densidad 1,18. La solución se concentró a unos 250 cc., se enfrió a 0°C ., y se filtró. El producto sólido se recristalizó en 600 cc. de metanol acuoso 1:1 para dar monocloruro de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-carbosifenil)-piperazina, en forma de agujas microscópicas amarillas (11,3 g. 75%), punto de fusión $272-273^\circ\text{C}$.

EJEMPLO XII

25. Se hidrogenó sobre un catalizador de óxido de platino al 3% a $4,2 \text{ Kg/cm}^2$ y a una temperatura máxima de 28°C ., una solución de monocloruro de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-carbosifenil)-piperazina (preparada como se describe en el Ejemplo XI, 6,2 g.) en metil "cellosolve" (250 cc.) y 70 cc. de agua. La solución filtrada se evaporó a sequedad y el residuo rosa
- 30.

278201



pálido se disolvió en 50 cc. de etanol que contenía 5 cc. de ácido clorhídrico. El residuo de la evaporación de esta solución acidulada, se recristalizó en etanol/éter, para dar 5,2 g., rendimiento 82%, de dicloruro de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-carbosifenil)-piperazina, en forma de sólido microcristalino color crema pálido, punto de fusión 283-286°C.

EJEMPLO XIII

Con un rendimiento del 35% y partiendo de m-metilsulfinil-anilina, se preparó cloruro de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-metilsulfinilfenil)piperazina, en forma de un sólido microcristalino color marrón pálido, de punto de fusión 226-227°C. de isopropanol/éter, prácticamente tal como se describe en el Ejemplo VII.

EJEMPLO XIV

A una mezcla en ebullición de 300 cc. de metanol y 150 cc. de agua, se añadieron 11,2 g. de cloruro de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-metilsulfinilfenil)-piperazina (preparada por el método descrito en el Ejemplo XIII) y 11,2 g. de cloruro de amonio. A la mezcla citada se le añadieron 11 g. de polvo de hierro y luego se calentó durante 2,5 horas sometida a reflujo. La suspensión se filtró en caliente, y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se distribuyó entre cloroformo y solución de hidróxido sódico diluida. El extracto clorofórmico, se lavó con agua, se secó (sulfatomagésico anhidro) y se concentró en vacío. La recristalización (2 veces) del residuo sólido en isopropanol (carbón vegetal) proporcionó 6,5 g., rendimiento 69%, de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metilsulfinilfe-

278201¹³



nil)piperazina, punto de fusión 160-161°C.

EJEMPLO XV

- A una solución de 1 cc. de cloroformiato de metilo en cloroformo, a la temperatura ambiente, se
5. le añadieron 3,8 g. de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metiltiofenil)piperazina (preparada como se describe en el Ejemplo IV) en 20 cc. de cloroformo. La mezcla se calentó, durante una hora, sometida a reflujo, se trató con 5 cc. de trietilamina y se calentó sometida a
10. reflujo durante otra hora. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se extrajo con agua. La capa cloroformica se secó (sulfatomagnésicoanhidro) y se concentró en vacío. La recristalización del residuo sólido en isopropanol/petróleo ligero (punto de ebullición
15. 60-80°C.) proporcionó 3,3 g., rendimiento 74%, de 1-(2-p-metoxicarbonilaminofeniletíl)-4-(m-metiltiofenil)piperazina, punto de fusión 94-95°C.

EJEMPLO XVI

- Se disolvieron en 150 ml. de ácido clorhídrico 10N, 2,5 g. de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperazina, (preparada como se describe en el Ejemplo IV) y se trató, con agitación, con
20. 6 cc. de anhídrido acético, seguido por 5 g. de acetato sódico. La mezcla de reacción se dejó reposar durante una hora, se enfrió a 0°C. y se vasificó con amoniac
25. niaco acuoso. El sólido precipitado se recogió y distribuyó entre amoniac acuoso diluído y cloroformo. El extracto cloroformico se lavó con agua y se concentró a sequedad en vacío. El residuo después de recristalización en etanol (carbón vegetal)/petróleo ligero (pun
- 30.

278201



to de ebullición 60-80°C.) (1:1) proporcionó 2,2 g., rendimiento 79%, de 1-(2-p-acetamidofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)-piperazina, punto de fusión 180-180,5°C.

5.

EJEMPLO XVII

Una solución de 6 g. de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperazina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo IV) en 250 cc. de dimetilformamida que contenía 8,5 g. de formaldeído (en solución acuosa al 40%) se hidrogénó sobre nickel Raney a 4,2 Kg/cm² y 65°C. La mezcla de reacción se filtró para separar el catalizador, se concentró en vacío a un pequeño volumen, y se diluyó con agua. El precipitado sólido se recogió y cristalizó en metanol (carbón vegetal) para dar 4,1 g., rendimiento 58%, de 1-(2-p-N,N-dimetilaminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperazina, punto de fusión 168-169°C.

10.

15.

EJEMPLO XVIII

Se colocaron juntos en un frasco preparado para la destilación y provisto de agitador, 20 g. de 3-metilsulfonilaniлина, 12,9 g. de dietanolamina, y 19,7 cc. de ácido clorhídrico concentrado (densidad 1,18). El frasco se colocó en un baño de aceite que gradualmente se elevó a una temperatura de 160°C.; al llegar a ella el residuo del frasco era semi-sólido. La temperatura interior se elevó a 190-210°C., durante 45 minutos; la mezcla de reacción se enfrió a continuación ligeramente y se trató con 25 cc. de agua hirviendo. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se vasificó con hidróxido

20.

25.

30.

278201



5. sódico acuoso, y se extrajo con cloroformo. El extracto clorofórmico se secó y se concentró en vacío, hasta un aceite oscuro y viscoso. La destilación de este aceite a 0,05 mm. de presión, dió 20,4 g. de 1-(m-metilsulfonilfenil)piperazina, que hervía entre 187-195°C./0,05 mm. La conversión de la base en cloruro (recristalizado en etanol) proporcionó 16,5 g., rendimiento 51%, punto de fusión 213-215°C.
10. Se calentaron sometidos a reflujo durante 24 horas, 5 g. de cloruro de 1-(m-metilsulfonilfenil)piperazina, 5,1 g. de bromuro de 2-p-metanosulfonamidofeniletilo y 6,2 cc. de trietilamina en 50 cc. de benceno. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró en vacío. El residuo se recogió en cloroformo y se extrajo con agua. La concentración del extracto clorofórmico seco, en vacío, proporcionó un aceite que se solidificó después de la trituración con metanol/isopropanol. La recristalización (2 veces) del sólido en etanol (carbón vegetal) proporcionó 3 g., rendimiento 38%, de 1-(2-p-metanosulfonamidofeniletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperazina, punto de fusión 153-155°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO XIX

25. Partiendo de 1-(2-p-aminofeniletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperazina, preparada como se describe en el Ejemplo IV, por el método descrito en el Ejemplo V, y con un rendimiento de 84%, se preparó 1-(2-p-formamidofeniletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)-piperazina, sólido microcristalino color crema pálido de punto de fusión 158-159°C. de isopropanol/petróleo ligero
30. (punto de ebullición 60-80°C.).

278201



EJEMPLO XX

- Una solución de 1-(2-p-formamidofeniletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperazina, (2,7 g. preparados como se describe en el Ejemplo XIX) en 170 cc. de tetrahidrofurano seco, se añadió lentamente durante 20 minutos a una suspensión, enfriada en hielo, de 2,5 g. de hidruro de litio-aluminio. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 90 minutos, se calentó so metida a reflujo durante 4 horas y luego se enfrió en
5. hielo y se trató sucesivamente con una solución de 2,5
10. cc. de agua en 25 cc. de tetrahidrofurano, 2,5 cc. de de hidróxido sódico N acuoso y 10 cc. de agua. La mezcla se filtró a continuación y el filtrado se evaporó para dar un aceite color ambar pálido que se solidificó lentamente en reposo. Este residuo se recogió en 40
15. cc. de cloroformo, y se extrajo con ácido clorhídrico N. El extracto ácido se trató a continuación con un ex ceso de hidróxido sódico y la base precipitada se extrajo con cloroformo. La evaporación de los extractos
20. clorofórmicos, proporcionó un residuo que, por recristalización en isopropanol/petróleo ligero (punto de ebullición 60-80°C.) (tres veces) y luego en isopropanol, proporcionó 0,6 g., rendimiento 24%, de 1-(2-p-N-metilaminofeniletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperazi-
25. na, en forma de sólido microcristalino crema pálido, punto de fusión 152-154°C.

EJEMPLO XXI

- Con un rendimiento del 65% se preparó 1-(2-p-N-metilformamidofeniletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)-
30. piperazina, polvo microcristalino crema pálido, punto



979201

de fusión 165-168°C., de isopropanol/petróleo ligero (punto de ebullición 60-80°C.) partiendo de 1-(2-p-N-metilaminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)-piperazina (preparada como se describe en el Ejemplo XX)

5. esencialmente por el método descrito en el Ejemplo V.

EJEMPLO XXII

Con un rendimiento del 92% se preparó cloruro de 1-(2-p-N- β -cloroetoxicarbonilaminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, sólido microcristalino blanco mate, punto de fusión 219-220°C., con descomposición, haciendo reaccionar 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina (preparada como se describe en el Ejemplo IV) con cloroformiato de β -Cloroetilo, esencialmente tal como se describe en el Ejemplo XV.

15.

EJEMPLO XXIII

Se añadió gota a gota, a la temperatura ambiente, una solución de 1,75 g. de hidróxido potásico en 5 cc. de agua y 15 cc. de etanol, a una solución de 6,3 g. de 1-(2-p-N- β -cloroetoxicarbonilaminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina (preparada como se describe en el Ejemplo XXII) en 75 cc. de etanol, La mezcla se calentó, sometida a reflujo durante 2 horas, se concentró a unos 40 cc., se diluyó con agua, se enfrió en hielo y se filtró para dar 4,7 g., rendimiento 87%, de 1-(2-p-2'-keto-oxazolidinofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, punto de fusión 182-183°C.

20.

25.

EJEMPLO XXIV

Se calentó durante 2,5 horas, sometida a re-

30.

270201



5. flujo, una mezcla de 2 g. de 1-(2-p-2'-keto-oxazolidi-
nofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina (prepa-
rada como se describe en el Ejemplo XXIII) 1,4 g. de
hidróxido potásico y 50 ml. de etanol; luego se vertió
en unos 250 g. de hielo. El precipitado sólido se reco-
gió y recristalizó en metanol acuoso para obtener 1,7
g., rendimiento 89%, de placas incoloras de 1-(2-p-N-
 β -hidroxietilaminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)
piperacina, punto de fusión 134-135°C.

10.

EJEMPLO XXV

- Se calentó durante 18 horas sometida a refluj-
jo una mezcla de 5 g. de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-
metilsulfonilfenil)piperacina (preparada como se des-
cribe en el Ejemplo IV) 3 g. de dibromuro de tetrameti-
leno, 3,7 g. de carbonato sódico y 40 cc. de n-buta-
nol, que luego se filtró en caliente para separar las
sales inorgánicas. El filtrado se evaporó a sequedad
en vacío, y el residuo se recristalizó en isopropanol
acuoso, para dar placas color amarillo muy pálido de
1-(2-p-pirrolidino feniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)
piperacina (4,2 g., rendimiento 75%) punto de fusión
172-174°C. La ulterior recristalización elevó el punto
de fusión a 174-176°C.

20.

EJEMPLO XXVI

25. Se calentó sometida a reflujo, durante 8 ho-
ras, una mezcla de 4 g. de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-
(m-metilsulfonilfenil)-piperacina (preparada como se
describe en el Ejemplo 4), 1,24 cc. de bromoacetato de
etilo, y 150 ml. de isopropanol. Se añadieron 6 cc. de
30. trietilamina, se continuó el reflujo durante 30 minu-

273201¹³



- tos y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con agua, se filtró y luego se recrystalizó (2 veces) en n-propanol para dar 2,3 g. de primas color crema pálido, de 1-(2-p-etoxicarbonilmetilaminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, punto de fusión 147-148°C.
- 5.

EJEMPLO XXVII

- La reacción de cloruro de m-metilsulfonil-anilina con cloruro de N-N-di-2-cloroetil-2-feniletíl-amina, esencialmente como se describe en el Ejemplo VII, proporcionó un rendimiento de 46% de cloruro de 1-fenetíl-4-(m-metilsulfonilfenil)-piperacina, punto de fusión 243-245°C., descomposición. El monometanosulfonato, fundía a 120-124°C.
- 10.

EJEMPLO XXVIII

- Una mezcla de 5 g. de monocloruro de 1-(m-metilsulfonilfenil)piperacina (preparada como se describe en el Ejemplo XVIII), 2,7 g. de p-nitroestireno, 2 g. de carbonato sódico y 100 cc. de n-butanol, se calentó durante 22 horas sometida a reflujo. La mezcla de reacción se filtró en caliente, y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 20 cc. de acetona, se trató con una solución de 3 g. de ácido maleico en acetona, se enfrió y se filtró para dar 3,5 g., rendimiento 34%, de maleato de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, punto de fusión 183-186°C. El tratamiento del maleato con álcali proporcionó la base libre, punto de fusión 134-136°C.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO XXIX

- Una solución de 1-(m-metilsulfonilfenil)pi-
- 30.



27-234

peracina (de 15 g. de monocloruro, preparado como se describe en el Ejemplo XVIII) y cianuro de p-aminobencilo (2,6 g.) en 80 cc. de dioxano, se hidrogenó sobre un catalizador de níquel Raney, a 42 Kg/cm² y 120°C.

5. Después de separar el catalizador, el filtrado se evapora a sequedad, y el residuo se disolvió en cloroformo y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso y frío. Los extractos ácidos combinados se trataron con un exceso de hidróxido sódico acuoso y se extrajeron con cloroformo. La evaporación de los extractos clorofórmicos en vacío, seguida por recristalización del residuo, 2 veces, en metanol acuoso, proporcionó 2,5 g., rendimiento 35% de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, punto de fusión 153-154°C.
- 10.

15.

EJEMPLO XXX

Con un rendimiento del 85% se preparó 1-(2-p-acetamidofeniletíl)-4-(m-metiltiofenil)piperacina, punto de fusión 173-173,5°C. partiendo de metiletíl ketona, a base de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metiltiofenil)piperacina (preparada como se describe en el Ejemplo IV), prácticamente por el mismo método descrito en el Ejemplo XVI.

20.

EJEMPLO XXXI

Una solución de 39,5 g. de 1-(2-p-nitrofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina (preparada como se describe en el Ejemplo VII) en 300 cc. de dimetilformamida, se hidrogenó sobre catalizador de níquel Raney (10%) a 4,9 Kg/cm² y una temperatura máxima de 44°C. El filtrado, después de separar el catalizador, se concentró a unos 80 cc., se diluyó con 80

25.

30.



279201

cc. de agua, se enfrió y se filtró para dar 29 g., rendimiento 79%, de 1-(2-p-aminofeniletíl)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina; punto de fusión 153-155°C.

EJEMPLO XXXII

5. Con un rendimiento del 35%, se preparó cloruro de 1-2'-(3-nitro-4-metoxifenil) etil-4-(m-metilsulfonilfenil)-piperacina, punto de fusión 224-228°C. partiendo de bromuro de 3-nitro-4-metoxifenetil y 1-(m-metilsulfonilfenil)-piperacina, esencialmente como se describe en el Ejemplo XVIII.
- 10.

EJEMPLO XXXIII

- Se hidrogenaron 3,5 g. de cloruro de 1-2'-(3-nitro-4-metoxifenil)etil-4-(m-metilsulfonilfenil)-piperacina (preparado como se describe en el Ejemplo XXXII) en solución metanólica (150 cc.) sobre catalizador de óxido de platino a 4,9 g. Kg/cm² y una temperatura máxima de 23°C. Después de separar el catalizador, el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se trató con hidróxido sódico acuoso y se extrajo con cloroformo. El extracto cloroformico seco se evaporó y el residuo se recrystalizó en cloroformo/isopropanol, para dar 0,9 g., rendimiento 30%, de 1-2'-(3-amino-4-metoxifenil)etil-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, prismas color crema pálido, punto de fusión 168-169°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO XXXIV

25. Se preparó DL-1-2'-(p-nitrofenil)-2'-hidroxietil-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, punto de fusión 156-159°C., partiendo de "bromohidrina de p-nitroestireno" y 1-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, esencialmente como se describe en el Ejemplo XVIII.
- 30.



EJEMPLO XXXV

- Se fundieron juntos, a 120°C. durante una hora, una mezcla de 5 g. de 1-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, preparada como se describe en el Ejemplo XVIII, y 3,5 g. de cloruro de 4-p-acetamidofenil-4-oxobutilo.
5. El residuo se enfrió, se trituro y se sometió a ebullición con cloroformo, y luego se filtró. El filtrado clorofórmico, se evaporó en vacío hasta un residuo que por doble recristalización en isopropanol acuoso, proporcionó 1,1 g., rendimiento 20%, de 1-4'-(p-acetamidofenil)-4'-oxobutil-4-(m-metilsulfonilfenil)-piperacina, punto de fusión 157°C.

EJEMPLO XXXVI

- Una mezcla de 2,2 g. de 1-(2-p-aminofeniletil)-4-(m-metiltiofenil)-piperacina (preparada como se describe en el Ejemplo IV) y tiocianato amónico, se fundió en un baño de aceite a 120°C. durante una hora, y luego se diluyó con 20 cc. de alcohol amínico y se calentó sometida a reflujo, durante otras 3 horas.
15. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el residuo sólido se recristalizó en metiletiketona, para dar 1 g., rendimiento 42%, de 1-(2-p-tiocarbamoilaminofeniletil)-4-(m-metiltiofenil)piperacina, sólido microcristalino color crema pálido, punto de fusión 141-144°C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO XXXVII

Con un rendimiento del 45% se preparó 1-(2-p-tiocarbamoilaminofeniletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina, sólido microcristalino color crema, punto



de fusión 180°C., con descomposición, partiendo de 1-(2-p-aminofeniletil)-4-(m-metilsulfonilfenil)piperacina (preparada como se describe en el Ejemplo XXXI) esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo XXXVI.

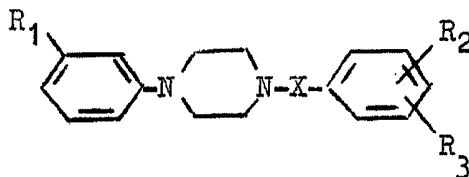
5.

N O T A

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 se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fechas 14 de julio de 1.961 y nº. 25701/61; y 5 de abril de 1.962, nº. 13162/62; acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de compuestos de N-fenilpiperacina"; caracterizándose por lo siguiente:

1º - Procedimiento de obtención de compuestos de N-fenilpiperacina, caracterizado porque éstos se ajustan a la fórmula general

25.



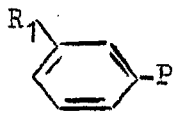
30.

(en la que X representa una cadena hidrocarbonada li-



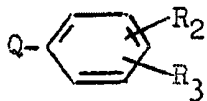
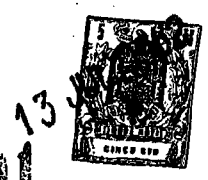
227 229

- neal, saturada o etilénicamente insaturada, de 2 a 4 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos por hasta 2 grupos alkilo, o por un grupo hidroxil, aciloxil, alcoxil u oxo, en el átomo de carbono adyacente al grupo fenilo; R₁ representa un grupo carbamoilo, mono- o di-N-alkilcarbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-N-alkil-sulfamoilo, alkilcarbonilo, alkiltiocarbonilo, alcoxicarbonilo, ciano, alkiltio, alkilsulfinil, alkilsulfonil, hidroxialkil, aciloxialkil, nitro, amino, mono- o di-alkilamino, acilamido, carboxil o trifluorometiltio;
10. R₂ representa un átomo de hidrógeno o un conjunto $\begin{matrix} R_4 \\ -N \\ R_5 \end{matrix}$,
- en el que R₄ y R₅ considerados separadamente, son iguales o distintos, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alkilo, hidroxialkilo, o aciloxialkilo, y R₅, además, puede representar un grupo acilo o tioacilo que contenga carbono, o un grupo carbamoilo, mono- o di-N-alkilcarbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o di-N-alkiltiocarbamoilo, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilalkilo, o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno a que están unidos, representan un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 elementos, y R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxil) y sus sales ácidas de adición, y, además, por comprender el hacer reaccionar juntos compuestos de las fórmulas
- 25.

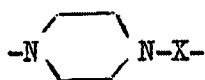


30. y

279201



5. (en las que P y Q son grupos tales que actúan entre sí para producir una agrupación o conjunto de la fórmula



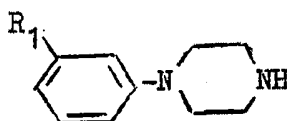
10.

y X, R₁, R₂ y R₃ son como antes se indicó), y convirtiendo opcionalmente, por métodos conocidos en esencia cualquiera de los grupos R₁ y R₂, del producto resultante, en distintos grupos dentro de las definiciones de R₁ y R₂, y si se desea, convirtiendo una base N-fenilpiperacina así obtenida en una sal ácida de adición.

15.

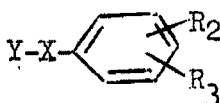
2ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado por comprender el hacer reaccionar una N-fenilpiperacina de la fórmula

20.



25.

en la que R₁ es como se ha definido en la reivindicación 1ª, con un compuesto de la fórmula general



30.

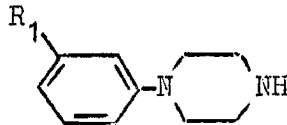
279201



en la que Y representa el residuo ácido de un éster reactivo, y X, R₂ y R₃ son como se define en la reivindicación 1ª.

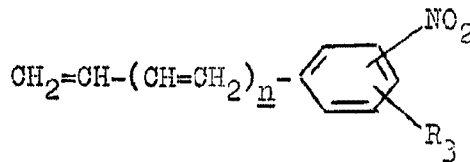
5. 3ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque X representa un grupo -CH₂CH₂- ó -CH₂-CH=CH-CH₂- y R₂ representa un grupo nitro, y porque comprende el hacer reaccionar una N-fenilpiperacina de la fórmula

10.



en la que R₁ es como se ha definido en la reivindicación 1ª, con un nitroestireno o nitrobutadieno de la fórmula general

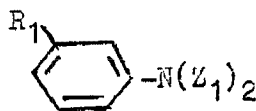
15.



20.

en la que n representa 0 ó 1, y R₃ es como se define en la reivindicación 1ª.

25. 4ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado por comprender el hacer reaccionar un derivado de anilina de la fórmula general



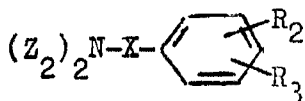
30.

279201

03 JUN 1953



con un compuesto de la fórmula general



5.

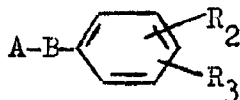
en la que uno de los símbolos Z_1 y Z_2 representa un átomo de hidrógeno, y el otro, un grupo $-CH_2CH_2-Y$ en el que Y representa el residuo ácido de un éster reactivo, y X, R_1 , R_2 y R_3 son como se ha definido

10.

en la reivindicación 1ª.

5ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la cadena hidrocarburada X contiene una agrupación $-CH_2-$ adyacente al átomo de nitrógeno del núcleo piperacina, y por comprender el reducir un nitrilo o aldehído de la fórmula general

15.

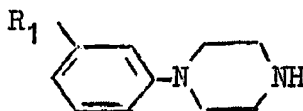


20.

(en la que A representa un conjunto $-CN$ ó $-CHO$, y B representa una agrupación $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ ó $-(CH_2)_3-$, o similar, sustituida por uno o dos grupos alkilo, o por un grupo hidroxilo, alcoxi, aciloxi u oxo, y R_2 y R_3 son como se define en la reivindicación 1ª) en presencia de una proporción equimolecular de una N-fenil-piperacina de la fórmula

25.

de la fórmula



30.

279201



13

2

en la que R_1 es como se define en la reivindicación 1ª.

6ª - Procedimiento, según reivindicación 5ª, caracterizado porque la reducción del nitrilo o el aldehído, se realiza con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de hidrogenación.

5.

7ª - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque el sustituyente R_2 en un material de partida empleado, es un grupo nitro, y se continúa por la etapa de reducir, por métodos en esencia conocidos, el grupo nitro del producto resultante, en un grupo amino primario.

10.

8ª - Procedimiento de obtención de compuestos de N-fenilpiperacina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

15.

Este memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

MAY & BAKER LIMITED.

J. GÓMEZ ACELLO Y MOJER
S. R. L.

13 JUL 1962