

180120

P.-64095.

Nº. 47.022-Clase 11.170.



13 OCT. 1947

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar

180120

PATENTE DE INVENCION  
en

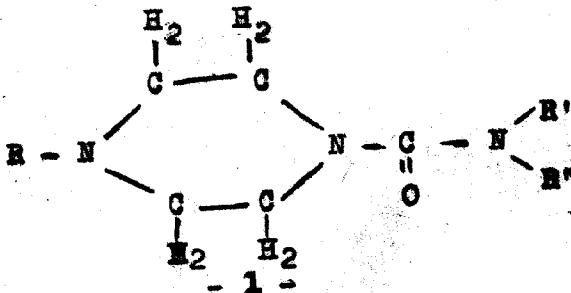
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 30, Rockefeller Plaza, Nueva York, N. Y., ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR MONO-CARBOXAMIDAS DE PIPERACINA".-

El presente invento se refiere a la preparaci3n de mono-carboxamidas de piperacina, que son nuevas combinaciones que tienen la f3rmula general





130



180120

La reacción se realiza dentro del campo de 0°C a unos 40°C, con preferencia a la temperatura de la habitación en un disolvente tal como cloroformo, tetracloruro de carbono, acetato etílico, agua, etc.

5 Cuando se usa cloroformo o un disolvente orgánico similar para realizar el presente invento, preferimos recuperar el producto saturando primero la mezcla de reacción con cloruro de hidrógeno a baja temperatura. Cualquier piperacina reaccionada o/precipita como la sal de hidrocioruro y puede separarse por filtración. La mezcla de reacción se concentra por separación del disolvente y el producto obtenido como sólido se recristaliza si se desea.

15 Cuando la reacción se realiza en agua como disolvente, en presencia de álcali, el método preferido de recuperar el producto es saturar la mezcla de reacción con carbonato potásico, sulfato amónico o sal similar. El producto se extrae luego con un disolvente tal como éter o cloroformo, con preferencia seco y luego destilado.

20 Las combinaciones del presente invento pueden también prepararse haciendo reaccionar un isocianato como el fénilico con piperacina o una alkil-piperacina. Las combinaciones que pueden prepararse por este método incluyen las carboxamidas de piperacina mono-sustituidas, pero no las amidas bi-sustituidas.

25 Combinaciones en que el grupo NR'R" es el residuo de un radical heterocíclico saturado, pueden prepararse haciendo reaccionar el N-heterocíclico con fosgeno para obtener el cloruro ácido del heterocíclico que luego puede hacerse reaccionar con piperacina o con una N-alkil-piperacina para obte-



180120

ner el producto deseado.

Entre las nuevas combinaciones que pueden prepararse por el procedimiento del presente invento figuran las siguientes:

- 5                    1-piperacina-N, N-dimetil-carboxamida
- 1-piperacina-N, N-dietyl-carboxamida
- 1-piperacina-N, N-dipropil-carboxamida
- 1-metil-4-piperacina-N, N-dimetil-carboxamida
- 1-metil-4-piperacina-N, N-dietyl-carboxamida
- 10                   1-metil-4-piperacina-N, N-etyl-carboxamida
- 1-etyl-4-piperacina-N, N-dietyl-carboxamida
- 1-metil-4-piperacina-N, N-dipropil-carboxamida
- 1-metil-4-piperacina-N, N-diisopropil-carboxamida
- 1-isopropil-4-piperacina-N, N-dietyl-carboxamida
- 15                   1-isopropil-4-piperacina-N, N-diisopropil-carboxamida
- 1-metil-4-piperacina-N, N-dibutil-carboxamida
- 1-metil-4-piperacina-N, N-diterciaributil-carboxamida
- 1-etyl-4-piperacina-N, N,-diamil-carboxamida
- 1-isopropil-4-piperacina-N-hexil-carboxamida
- 20                   1-metil-4-piperacina-N-fenil-carboxamida
- 1-metil-4-piperacina-N-naftil-carboxamida
- (1-metil-4-piperacil-carbox)-nabida
- 4-(1-metil-4-piperacil-carbox)-1-metil-piperacida
- 1-(1-metil-4-piperacil-carbox)-piperidida.

25                   Algunas de estas combinaciones son útiles en el tratamiento de la filaríasis y en la práctica veterinaria en el tratamiento de ascáricos de perro.

El invento se expondrá ahora con más detalles por



180120

medio de los siguientes ejemplos específicos en que se preparan carboxamidas de piperacina representativas.

#### Ejemplo 1

5 A 43,5 g de biclorhidrato de l-metil-piperacina se añadieron 81,4 g de hidróxido cálcico. Los dos se mezclaron íntimamente y la mezcla se destiló. El destilado se secó sobre hidróxido potásico sólido. La solución se filtró y se secó sobre sulfato magnésico después de añadir éter. El éter se separó y el residuo se destiló. Se obtuvo un rendimiento  
10 de 9.0 g de l-metil-piperacina que era la fracción que hervía entre 127° y 137°.

A 9.0 g de l-metil-piperacina disuelta en 25 cm<sup>3</sup> de cloroformo se añadieron a gotas con agitación durante hora y media 6.12 g de cloruro dietil-carbamílico en unos 25 cm<sup>3</sup> de  
15 cloroformo. El vaso de reacción se enfrió en un baño de hielo. Cuando todo el reactivo se hubo añadido la solución se agitó durante hora y media más. Luego se saturó con cloruro de hidrógeno. El sólido resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró separando el disolvente. Al raspar  
20 el frasco apareció un sólido blanco que se separó y suspendió en éter. El material sólido se separó del éter por filtración y se transfirió rápidamente a una pistola desecadora. Se obtuvo un rendimiento de 8.5 g de bishidrocioruro de l-metil-4-piperacina-N,N-dietil-carboxamida.

#### Ejemplo 2.

25 Se hizo un segundo ensayo en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, salvo que 9.0 g de l-metil-piperacina se hicieron reaccionar con 12,2 g de cloruro dietil-carbamílico,



180120

dando un rendimiento ligeramente inferior al del ejemplo 1.

Ejemplo 3.

A 10 g de 1-metil-piperacina, disuelta en 25 cm<sup>3</sup> de cloroformo se añadieron a gotas con agitación durante hora y media 5.4 g de cloruro dimetil-carbamilico disuelto en cloroformo. Cuando se hubo añadido todo el reactivo al recipiente de reacción, enfriado en un baño de hielo la mezcla se agitó durante media hora más. Se saturó de cloruro de hidrógeno y el sólido formado se separó por filtración. Después de quitar el disolvente y raspar el frasco apareció un sólido blanco. Este, después de suspenderlo en éter se separó por filtración y se transfirió a una pistola desecadora. Se obtuvo un rendimiento de 3.5 g. de hidrocioruro de 1-metil-4-piperacina-N,N-dimetil-carboxamida que después de recristalizado se fundió a 180-181°C.

Ejemplo 4.

En un frasco de tres cuellos se colocaron 250 cm<sup>3</sup> de tolueno seco y con refrigeración de hielo se hizo pasar fosgeno hasta que se hubieron absorbido 24 gramos. Luego, con agitación, se añadió a gotas una solución de 50 g. de amina-diisopropilica en 250 cm<sup>3</sup> de tolueno seco, manteniendo la temperatura bajo 0°C por enfriamiento con hielo seco. La mezcla se dejó en reposo unas 72 horas. Luego se filtró el hidrocioruro de di-isopropil-amina, y se lavó con tolueno, las soluciones combinadas de tolueno se evaporaron al vacío, y el residuo se destiló al vacío. Se obtuvieron 26 g de cloruro de di-isopropil-carbamilico, que tenía un punto de ebullición de 90-93°C/15 mm.



1947

180120

A una solución agitada a la temperatura de la habitación de 5 cm<sup>3</sup> de 1-metil-piperacina en 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo, se añadieron a gotas durante tres cuarto de hora, 4.1 g de cloruro de diisopropil-carbamilico en 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Después de estar 15 minutos a la temperatura ambiente la solución ~~diáfana~~ se enfrió en hielo y luego se trató con cloruro de hidrógeno. El bihidrocloruro de 1-metil-piperacina se filtró y el filtrado se sometió al vacío hasta formar un sólido en un baño de agua 30°C y el agua se extrajo a bomba. Se añadieron 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo y la solución empañada se filtró al través de carbón activado. Este se evacuó de nuevo para formar un sólido. Se obtuvo un rendimiento de 4.0 g de hidroc**loruro** de 1-metil-4-piperacina-N,N-di-isopropil-carboxamida, que al recristalizar de cloroformo y acetato etílico se fundió a 200°-203°C.

Ejemplo 5.

A 50 cm<sup>3</sup> de agua se añadieron 18 g de bihidrocloruro de 1-metil-piperacina y 8.34 g de hidróxido sódico. Realizada la solución el vaso se enfrió a 10°C y con agitación se añadieron simultáneamente 4.17 g de hidróxido sódico disueltos en 15 cm<sup>3</sup> de agua y 14 g. de cloruro dietil-carbamilico. Cuando todo se hubo añadido, la solución se extrajo tres veces con éter que luego se secó y filtró. La solución etérea se saturó con cloruro de hidrogeno seco. Apareció una goma amarilla que al triturarla dió un sólido blanco higroscópico que se filtró y se secó en el émbolo. El hidroc**loruro** de 1-metil-4-piperacina-N,N-dietil-carboxamida tenía punto de fusión de 150-155°C.



180120

Ejemplo 6

A una solución agitada de 5 cm<sup>3</sup> de 1-metil-piperacina en 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo, se añadió a la temperatura ambiente durante 1 hora 2,7 g de cloruro etil-carbámico en 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo. A la solución fría se hizo pasar gas HCl y sobrevino completa precipitación. El deseado hidroclo-  
5 cloruro 1-metil-4-piperacina-N-etil-carboxamida se separó de bihidrocloruro de 1-metil-piperacina no reaccionado por su solubilidad en alcohol butílico normal.

Ejemplo 7

10 En un frasco de 5 litros de tres cuellos se colocaron 342 g de sulfonato de iso-propil-p-tolueno, 246 g de 1-carbetoxi-piperacina, 107 g de carbonato sódico y 700 cm<sup>3</sup> de isopropanol seco. La mezcla se agitó y sometió a reflujo en el baño de vapor durante 28 horas. Luego el material sólido se separó por filtración, se lavó con éter y se añadió éter al filtrado, que se concentró en el vacío. Al residuo enfria-  
15 do se añadieron 4 litros de solución fría de hidróxido potásico 1N y la solución resultante se extrajo cuatro veces con éter. La otra solución se secó sobre sulfato magnésico an-  
20 hídrico, el éter se separó y se destiló el residuo. Se obtuvo un rendimiento de 234 g de 1-isopropil-4-carbetoxi-piperacina (75%).

A 100 g de 1-isopropil-4-carbetoxi-piperacina se añadieron 500 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días al cabo de los cuales se concentró la solución a un volumen más pequeño en el vacío. El producto que se separó se filtró y al filtrado



347

180120

fosgeno continuó hasta que el pH fué de 2. La solución se saturó luego con carbonato potásico y el aceite que se separó se trató dos veces con cloroformo. Después de secar con sulfato magnésico la metil-piperacina no reaccionada se precipitó con cloruro de hidrógeno y se separó por filtración. El filtrado se evaporó hasta un sólido seco y el sólido se recristalizó de alcohol absoluto. El producto 4-(1-metil-4-piperacil-carbox)-1-metil-piperacida se descompuso al calentarlo, a unos 293°C.

#### Ejemplo 9.

Se preparó una solución de 32 g de piperacina anhidra en 225 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico y se añadieron en pequeñas porciones 50 g de cloruro dietil-carbamílico. Completada la solución empezó a separarse un sólido y se añadieron unos 100 cm<sup>3</sup> de agua para ponerlo en solución. Después de reposar 24 horas la mezcla se evaporó al vacío hasta unos 75 cm<sup>3</sup>. La mezcla se extrajo con éter, se secó sobre sulfato magnésico y se destiló. Se obtuvo un rendimiento de 21.7 g de 1-piperacina-N,N-dietil-carboxamida, que hervía a 175-180°C/2mm.

#### Ejemplo 10.

A una solución de 16 g. de piperacina en 100 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico se añadieron con enfriamiento moderado 24 g de cloruro dimetil-carbamílico. Salíó de la solución un precipitado que se redisolvió añadiendo 40 cm<sup>3</sup> de agua. Después de 3 días a la temperatura de la habitación, el producto se trató como se describe en ejemplos anteriores. Se obtuvo un rendimiento de 5.5 g de 1-piperacina-N,N-dimetil-carboxamida



180120

de punto de ebullición 144-146°C/15 mm.

En algunos de los ejemplos arriba expuestos se obtienen las sales hidrocioruradas de los derivados de piperacina. Si se dessa la misma combinación, la sal se disuelve en agua y la solución se satura con un alcali suave tal como carbonato potásico. Luego el producto se extrae con cloroformo, se seca y se destila después de separar el cloroformo.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 12 de abril de 1946 con el número 661.884 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

- - o - N O T A - o -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento de preparar mono-carboxamidas de piperacina de la fórmula general





180120

cede y con los fines que se han especificado.

Entre líneas "no reaccionada", vale.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 13 OCT. 1947

P. A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder