

186375

PATENTE DE INVENCION

SC. 782. SULFONYLPiPERAZINES



186375

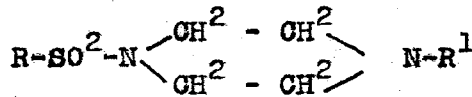
MEMORIA DESCRIPTIVA

SOBRE:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA PIPERACINA".

Solicitantes: SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC, residentes en: 21, Rue Jean Goujon, PARIS, Francia.

El presente invento tiene por objeto un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de piperacina, de la fórmula general



En esta fórmula R representa un radical etilo, fenilo o paratoluilo y R<sup>1</sup> un grupo metilo o etilo. Estos productos pueden obtenerse, según el invento por diferentes métodos:

10. 1.º - Condensación de un sulfohalogenuro R-SO<sup>2</sup>X

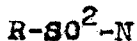
230



(siendo X un átomo de halógeno con una piperacina monosustituída al nitrógeno por un radical apropiado.

2º - Ciclisación de un derivado halogenado.

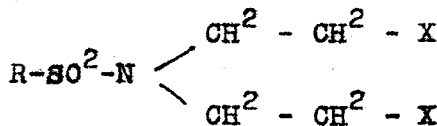
15.



(siendo X un átomo de halógeno), por condensación con una amina secundaria NH (R<sub>1</sub>)<sup>2</sup> y paso del derivado cuaternario obtenido a la piperacina por métodos conocidos.

20.

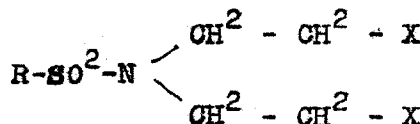
3º - Ciclisación de un derivado halogenado



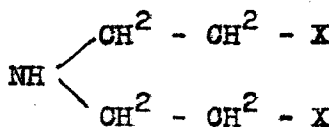
(siendo X un átomo de halógeno) por condensación con una amina primaria R<sub>1</sub>-NH<sup>2</sup>.

25.

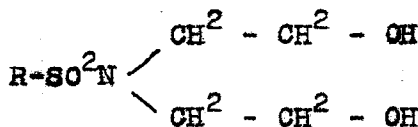
Los derivados:



30. pueden prepararse ya sea por condensación del sulfohalogenuro R-SO<sup>2</sup>-X con la amina secundaria halogenada:



35. o sea a partir del derivado hidroxilado correspondiente:



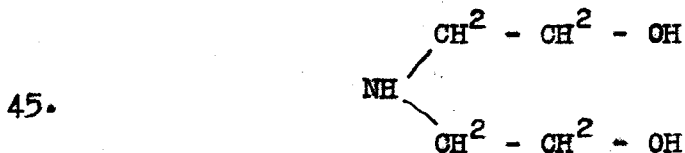
reemplazando por cualesquiera métodos conocidos los hidroxilos por halógenos (por ejemplo, por reacción del cloruro de tionilo). Las sulfamidas hidroxiladas pueden obtenerse

40.

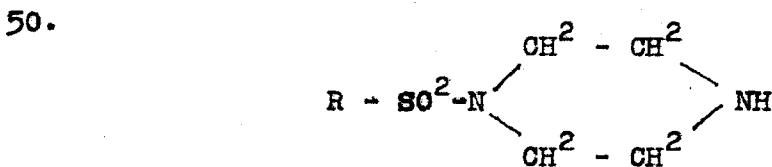
186375<sup>-3-</sup>



por reacción del sulfohalogenuro  $R-SO^2-X$  sobre la dietanolamina:



4<sup>o</sup> - Reacción de un agente alcoilante, tal como un halogenuro, o un sulfonato de metilo o de etilo sobre una sulfonilopiperacina:



55. Los cuerpos obtenidos de este modo poseen propiedades fisiológicas muy importantes; en particular, se han revelado muy eficaces para el tratamiento de los estados de choc traumático y hemorrágico.

60. Los ejemplos siguientes demuestran a título no limitativo, la forma en que el invento puede ejecutarse. Los puntos de fusión indicados se han determinado por el método del tubo capilar.

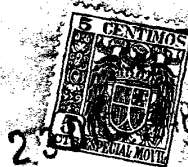
EJEMPLO 1 -

65. En una solución bien agitada refrigerada de 20 grs. de N-metilopiperacina en 100  $\text{cm}^3$  de éter, se añade poco a poco de modo que no se sobrepase una temperatura de 15°C. una solución de 12,85 grs. de etano-sulfucloruro en 100  $\text{cm}^3$  de éter. Después de haberla dejado reposar durante una hora a la temperatura ordinaria, se la vuelve a

70. tratar con un exceso de ácido sulfúrico diluido. Se seca

186375

- 4 -



75. y se decanta la solución acuosa ácida. Se la hace alcalina con sosa y se sala con una solución saturada de carbonato potásico. Se extrae con éter la base que se separa, y se secan las soluciones etéreas en sulfato de sodio. Por evaporación del éter se obtienen 16 grs. de etanosulfonilo-1-metilo-4-piperacina que, después de rectificación (Eb/0,9 = 120°C) se solidifica en cristales blancos de P.F. 34-35°C.

EJEMPLO 2 -

80. Una mezcla de 20 grs. de N-N-di ( $\beta$ -cloretilo)-P-tolueno-sulfamida, obtenida según se ha descrito en la Patente francesa nº 906.094) de 14 grs. de dietilamina anhidra y de 23 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto, se calienta en tubo cerrado a 125°C durante 5 horas. Se destila el alcohol y el exceso de dietilamina a presión reducida. Se vuelve a 85. tratar con un poco de agua, se añade un volumen igual de una solución saturada de carbonato potásico. Se separa una capa aceitosa que se decanta y destila a presión reducida. Se destila primero agua, después a unos 250°C. (temperatura del baño caliente) se produce una reacción viva: se re- 90. cogen 14 gr. de un aceite (Eb. 1,2 = 196-198°C) que cristaliza. Por recristalización en el alcohol diluido, se obtiene la P-tolueno-sulfonilo-1-etilo-4-piperacina pura en cristales blancos de pF 73°C.

EJEMPLO 3 -

95. Una mezcla de 14 grs. de N.M.-di ( $\beta$ -cloretilo) benzolsulfamida de p.F = 47,48°C. (obtenida por reacción del benzol-sulfocloruro con el clorhidrato de N-M-di ( $\beta$ -cloretilo) amina en acetona en presencia de carbonato sódico), 6,73 grs. de dimetilo-amina y 10 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto 100. se calienta en un tubo cerrado durante tres horas a 130°C.

180375 - 5 -



Se extrae el alcohol por evaporación, se trata de nuevo el residuo sólido con un poco de agua. se seca, y se obtienen 13,8 grs. de un producto bruto húmedo que se purifica por recristalización en el alcohol y que es el benzol-sulfonilo-1-metilo-4-piperacina de p.F. 129-130°C.

EJEMPLO 4 -

Se calienta a reflujo una mezcla de 20 grs. de N-benzol-sulfonilo-piperacina de p.F. 108-109°C., (obtenida por hidrolisis del benzol-sulfonilo-1 carbotoxilo 4 piperacina de p.f. 115-116°C. preparada en sí misma por reacción del benzol-sulfocloruro con la N-carbotoxipiperacina ya conocida), de 20 grs. de benzol sulfonato de metilo, de 7 grs. de carbonato sódico anhidro y de 100 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto hasta que cesa el desprendimiento de gas carbónico. Se filtra en caliente, se evapora el alcohol y se obtiene un residuo sólido que se purifica por disolución en un ácido diluido; precipitación por amoníaco y recristalización en alcohol. Se obtienen 5,2 grs. de benzol-sulfonilo-1-metilo-4 piperacina de p.F. 129-130°C. idéntica a la descrita en el ejemplo 3.

EJEMPLO 5 -

Una mezcla de 13.3 grs. de N-N-di ( $\beta$ cloretilo) benzolsulfamida, 4,35 grs. de monometilamina y de 34 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto se calienta en tubo cerrado durante cinco horas, a 130°C. Se extrae el alcohol al bañomaria, se vuelve a tratar con 50 cms<sup>3</sup>. de agua y 10 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa a 36°Bé., se seca, se lava con agua y se obtienen 10,8 grs. de benzol-sulfonilo-1 metilo-4 piperacina idéntica al producto descrito en el ejemplo 3.

186375

- 6 -

230

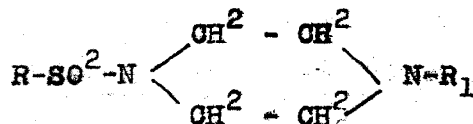


130.

- N O T A -

Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se hace constar que los procedimientos anteriormente descritos son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle, sin que por ello se altere el principio fundamental del invento. También se hace constar que dicho invento se refiere a una Patente presentada en Francia con fecha 5 de Marzo de 1948, bajo el N° 551.445, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España; "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina"; caracterizándose por lo siguiente:

145. 1° - Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina, que corresponden a la fórmula:



150. en la que R = etilo, fenilo o p. toluilo

R<sub>1</sub> = metilo o etilo.

155. 2° - Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizado porque se condensa un sulfhalogenuro con una piperacina N-monosustituida conveniente.

160. 3° - Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina, caracterizado por ciclización de una sulfamida N-N disustituida por dos residuos  $\beta$ -halogenoetílicos, por condensación con una amina secundaria y transformación del derivado cuaternario obtenido en la pi-

186375-7-

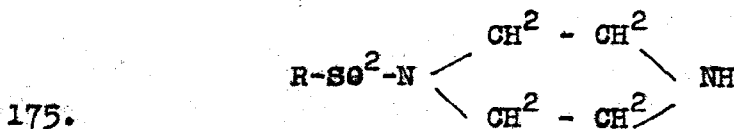
230



peracina correspondiente.

4<sup>a</sup> - Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina, según lo especificado en las reivindicaciones anteriores, caracterizado por la ciclización de una sulfamida N-N disustituida por dos radicales  $\beta$ -halogenoetilos, por condensación con una amina primaria.

5<sup>a</sup> - Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina, según lo especificado en las reivindicaciones anteriores, caracterizado por la reacción de un agente alcoilante conveniente con una sulfonilo-piperacina:



6<sup>a</sup> - Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina,; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 23 de Diciembre de 1948.

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC  
Per Poder de J. GOMEZ ACEVEDO