



190125

190125

MEMORIA DESCRIPTIVA

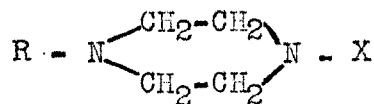
DE UNA PATENTE DE INVENCION POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA, A FAVOR DE DON HENRI MORREN, DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDENTE EN Forest-Bruxelles, 11 avenue du Mont-Kommel

sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MONOCARBOXAMIDAS A BASE DE LA PIPERAZINA."

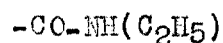
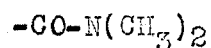
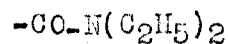
=====

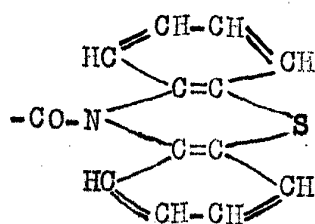
El presente invento hace referencia a la preparacion de monocarboxamidas de la fórmula I



(I)

5 - en la cual R representa un grupo alcoilo y X un derivado de monocarboxamida, tal como

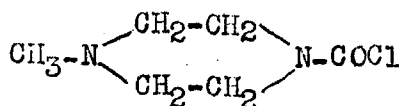




190125

5 - De una manera general, los compuestos similares pueden prepararse por la acción de un compuesto Hal. X sobre la piperazina o bien sobre una alcoilpiperazina; Hal designa un átomo de un halógeno, Cl, Br o I.

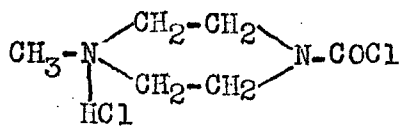
10 - Hasta el presente no había sido posible obtener monocarboxamidas de la piperazina de la fórmula I por reacción de un compuesto de halógeno de l-alcoylpiperazina-4-carbonilo correspondiente, por ejemplo, a la fórmula II



15 -

(II)

o bien de una sal de este compuesto, por ejemplo un clorhidrato de la fórmula III



20 -

(III)

con aminas primarias y secundarias, tales como la mono o dimetilamina, la mono- o dietilamina, la tiodifenilamina, etc. porque los compuestos correspondientes a las fórmulas II ó III no han sido aun descritos, ni se conoce el modo de prepararlos, ni su propiedad, estabilidad o reactividad.

25 -

Uno de los fines del presente invento es la preparación de estos compuestos. Es sorprendente el comprobar que tales compuestos pueden obtenerse fácilmente a partir de una l-alcoylpiperazina o bien, a partir de su mono- o diclorhidrato.

30 -

Este nuevo procedimiento tiene una gran importancia, puesto

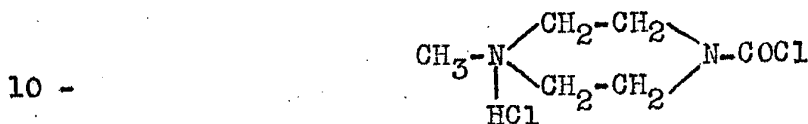


que facilita notablemente el acceso a la obtención de los l-alcoylpiperazina-4-N-alcoylcarboxamidas o los l-alcoylpiperazina-4-NN-dialcoylcarboxamidas que pueden ejercer una actividad terapéutica, especialmente en el tratamiento de las

5 - filariosas.

Ejemplo I.

Para obtener el clorhidrato del cloruro de l-metilpiperazina-4-carbonylo de la fórmula



se prepara una solución de 20 g (0,2 M) de N-metilpiperazina en 200 cm<sup>3</sup> de benceno y se le echa lentamente, con enfriamiento, en una solución de 40 grs. de fosgeno en 200 cm<sup>3</sup> de tolueno. Seguidamente se calienta la mezcla en una vasija cerrada, al baño María durante cinco horas, con agitación ocasional.

15 -

Tras la operación de enfriamiento se efectúa la filtración y el lavado con benceno, se separan 38 g de clorhidrato de cloruro de l-metilpiperazina-4-carbonylo de P.F. (dec)

20 - 224-225° C.

Ejemplo 2.

El mismo compuesto puede ser preparado disolviendo 40 g de fosgeno en 200 cm<sup>3</sup> de tolueno y añadiendo a esta solución 300 cm<sup>3</sup> de benceno y 35 g de diclorhidrato de N-metilpiperazina. Se calienta la mezcla en una vasija cerrada durante 20

25 - horas alrededor de 80-90° C, con agitación ocasional. Tras enfriamiento se decantan los disolventes, se tritura la masa cristalina restante con éter y se seca al aire. Se obtienen 36 g de clorhidrato de cloruro de l-metilpiperazina-4-carbonylo de P.F. 222-225° C con descomposición.

30 - Ejemplo 3.

190125



Obtención del cloruro de l-metilpiperazina-4-carbonylo.

5 - El clorhidrato del cloruro de l-metilpiperazina-4-carbonylo es disuelto en un poco de agua fría y la solución se satura en frío por el  $K_2CO_3$  o bien por cualquiera otra base débil que no sea el  $NH_3$  o sus derivados; Se extrae diversas veces el benceno y la solución bencénica filtrada es destilada en vacío. La fracción que pasa de 83 a 85°C bajo 2,5 a 3 mm Hg es cloruro de l-metilpiperazina-4-carbonylo.

10 - Otro de los fines del presente invento consiste en la preparación de monocarboxamidas de la piperazina o de una alcoylopiperazina por medio de compuestos correspondientes a la fórmula II ó III.

15 - Los ejemplos indicados a continuación se refieren a la preparación de monocarboxamidas de la piperazina o de una alcoylopiperazina por medio del cloruro de l-metilpiperazina-4-carbonylo (II) o de su clorhidrato (III) puesto en reacción con la dietilamina, la dimetilamina, la diisopropilamina, la monoetilamina, pero es evidente que el presente invento hace referencia, de modo más general, a la reacción de compuestos correspondientes a las fórmulas II y III con las mono- o dialcoylaminas. Comprende asimismo la reacción de estos compuestos con otras aminas, tales como la tiodifenilamina.

Ejemplo 4.

25 - Obtención del clorhidrato de l-metilpiperazina-4-NN-dietil-carboxamida.-

Disolver 0,5 M de dietilamina seca en 300  $cm^3$  de cloroformo y añadir por fracciones 0,2 M de clorhidrato de cloruro de l-metilpiperazina-4-carbonylo. La masa se calienta fuertemente hasta la ebullición.

30 - Calentar una hora en reflujo. Evaporar seguidamente en seco

190125 2



al vacío; tratar el residuo por el éter seco y preparar por filtración cerca de 0,4 M de clorhidrato de dietilamina. Expulsar el éter del filtrante y destilar el residuo en vacío. La 1-metilpiperazina-4-NN-dietilcarboxamida pasa hacia 110-115°C bajo 5 - 3 mm. El destilado pesa 28 g y cristaliza rápidamente; su P.F. es de unos 50°C.

Disolver los 28 g del producto indicado en 70 cm<sup>3</sup> de cloroformo y saturar esta solución en frío por HCl seco. Evaporar el solvente en vacío, volver a tratar el residuo por el cloroformo 10 - y volver a evaporar; finalmente terminar en vacío hasta la consistencia de pesos. Volver a cristalizar en acetona anhidra.

Se obtienen 28 g de clorhidrato de 1-metilpiperazina-4-NN-dietilcarboxamida de P.F. 156-157°C.

Ejemplo 5.

15 - Obtención del clorhidrato de 1-metil piperazina-4-NN-dimetilcarboxamida.

De una manera similar y empleando la dimetilamina en lugar de la dietilamina, en solución clorofórmica, se obtiene el clorhidrato de 1-metilpiperazina-4-NN-dimetilcarboxamida de P.F. 20 - 179-180°C.

Ejemplo. 6

Obtención del clorhidrato de 1-metilpiperazina-4-NN-diisopropilcarboxamida.-

De una manera similar, empleando la diisopropilamina en 25 - lugar de la dietilamina, en solución clorofórmica, se obtiene el clorhidrato de 1-metilpiperazina-4-NN-diisopropilcarboxamida que, tras varias recristalizaciones en el alcohol-éter, funde alrededor de los 204°C.

Ejemplo 7.-

30 - Obtención del clorhidrato de 1-metilpiperazina-4-N-etilcarboxamida.

1901252

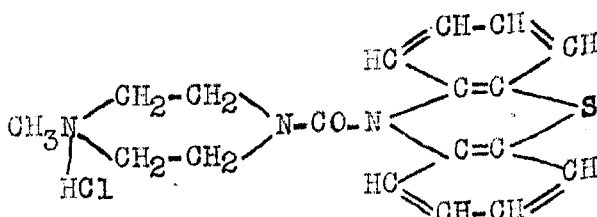


De una manera similar y empleando la monoetilamina en lugar de la dietilamina, en solución clorofórmica, se obtiene el clorhidrato de 1-metilpiperazina-4-N-etilcarboxamida de P.F. 176-177° C. No obstante el rendimiento no es tan bueno.

5 - Ejemplo 8.

Obtención del clorhidrato de 1-metilpiperazina-4-tiodifenilcarboxamida de la fórmula.

10 -



15 -

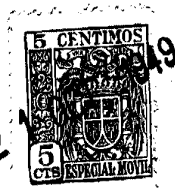
Se disuelven 10 g de tiodifenilamina en 100 cm<sup>3</sup> de clorofórmo seco. Se añaden a ello 8 g de cloruro de 1-metilpiperazina-4-carbonilo o se calienta la mezcla en reflujo durante dos horas. Se evapora en pequeño volumen, se añade éter y se separa el clorhidrato de 1-metilpiperazina-4-tiodifenilcarboxamida que ha recristalizado en el alcohol absoluto. El producto puro funde a 229-231° C.

20 -

De las sustancias obtenidas en los ejemplos anteriores se pueden fácilmente preparar sales orgánicas. Se liberan las bases, por ejemplo a partir de los clorhidratos correspondientes se les extrae por medio de disolventes adecuados evaporándose los solventes. El residuo es entonces rectificado en vacío y la base rectificada se disuelve en el éter. Esta solución es añadida a una solución alcohólica de un ácido orgánico tal como el ácido cítrico, fumárico, maléico, etc. La sal es precipitada por adición del éter y seguidamente es recristalizada en un solvente apropiado. Es así como hemos podido obtener por ejemplo de la 1-metilpiperazina-4-NN-dietilcarboxamida:

30 -

190125



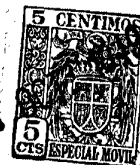
- El maleato de P.F. 127° C.
- El citrato de P.F. 112° C.
- El fumarato de P.F. 132° C.

N O T A

=====

- 5 - Em resumen; la presente patente de invención recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:
  - 1a.- Procedimiento, que comprende la preparación de alcoilo- y arilcarboxamidas de alcoilpiperazinas, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un cloruro de l-alcoilpiperazina-4- carbonilo o su clorhidrato con las aminas primarias o secundarias.
  - 10 - 2a.- Procedimiento, que comprende la preparación del clorhidrato del cloruro l-alcoilpiperazina-4-carbonilo, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una l-alcoilpiperazina disuelta en un disolvente inerte sobre el fosgeno disuelto o no.
  - 15 - 3a.- Procedimiento que comprende la preparación del clorhidrato del cloruro de l-alcoilpiperazina-4-carbonilo, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar en un medio inerte al mono o diclorhidrato de una l-alcoilpiperazina sobre el fosgeno disuelto o no.
  - 20 - 4a.- Procedimiento, que comprende la preparación del cloruro de una l-alcoilpiperazina-4-carbonilo, caracterizado por el hecho de que se trata el clorhidrato obtenido según las reivindicaciones 2 ó 3 por una base débil que no sea al amoniaco o sus derivados y que se extrae el cloruro de l-alcoilpiperazina-4-carbonilo por medio de un solvente adecuado.
  - 25 - 5a.- Procedimiento, que comprende la preparación del clorhidrato del cloruro de l-metilpiperazina-4-carbonilo, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar el fosgeno sobre la l-metilpiperazina o sobre su clorhidrato, en la forma descrita en las reivindicaciones 2 ó 3.
  - 30 -

190125



6a.- Procedimiento, que comprende la preparación de cloruro de 1-metilpiperazina-4-carbonilo, caracterizado por el hecho de que su clorhidrato es tratado en la forma descrita en la reivindicación 4.

5 - 7a.- Procedimiento, que comprende la preparación según la reivindicación la de los compuestos siguientes:

1-metilpiperazina-4-NN-diethylcarboxamida.

1-metilpiperazina-4-NN-dimetilcarboxamida.

1-metilpiperazina-4-NN-dipropilcarboxamida.

10 - 1-metilpiperazina-4-N-monoethylcarboxamida.

1-metilpiperazina-4-ti odifenilcarboxamida.

8a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MONOCARBOXAMIDAS A BASE DE LA PIPERAZINA".

15 - Según se describe en la presente memoria que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 de octubre de 1949.