

201959



201959

MEMORIA DESCRIPTIVA  
DE UNA PATENTE DE INVENCION, POR VEINTE ANOS EN ESPAÑA,  
A FAVOR DEL Sr. DR. Henri Morren, DE NACIONALIDAD BELGA,  
DOMICILIADO EN FOREST-BRUSELAS, calle de Hêtre, 171  
(Bélgica)

s o b r e:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA PIPERA-  
CINA, SUSTITUIDOS EN POSICIONES 1 y 4 POR GRUPOS ARALCOHI-  
LICOS DE NATURALEZA DIFERENTE".

\*\*\*\*\*

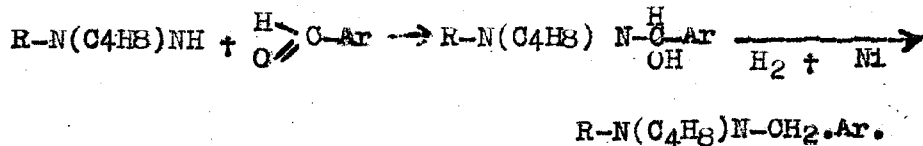
201959



La invención a que se refiere la presente solicitud de patente es totalmente nueva tanto en España como en el extranjero, no habiendo sido explotada con anterioridad a la fecha que se reivindica.

5 Es conocido que ciertos derivados de la piperacina sustituida sobre los átomos de nitrógeno, por consiguiente en posición 1 y 4, poseen propiedades terapéuticas notables. Por esta razón, se han preparado por ejemplo derivados sustituidos asimétricamente que corresponden al tipo R-N(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)N-R', donde R y R' designan diferentes sustituyentes, soportando uno, grupos cíclicos y el otro grupos alifáticos.

10 La presente invención se refiere a la preparación de derivados de la piperacina sustituida sobre los átomos de nitrógeno por grupos R y R' aralcoholílicos de naturaleza diferente. Esta preparación está, por una parte fundada sobre el principio de hacer reaccionar sobre una 1-aralcoholo-piperacina un halogenuro de otro aralcoholo por consiguiente de hacer reaccionar sobre un compuesto R-N(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)NH un halogenuro de R' o inversamente, un halogenuro de R sobre un compuesto HN(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)N-R'. Por otra parte supone la formación de un compuesto intermediario que se obtiene por reacción entre una R-piperacina y un R' que posee una función aldehídica y la reducción de este compuesto intermediario por medio de hidrógeno bajo presión en presencia de un catalizador, según la ecuación siguiente, en la que R' está representado por -CH<sub>2</sub>.Ar (Ar = aril):



30 El químico experto podrá encontrar aún otros métodos de preparación de 1,4-aralcohol-piperacinas.

201959

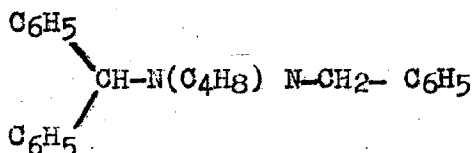


La presente invención comprende además el escogimiento del grupo benzhidrilo, sustituido o no, y del grupo benzil, igualmente sustituido o no, como grupos aralcohilos designados más arriba por R y R'.

5 Los ejemplos reproducidos más abajo dan más amplios detalles respecto de la naturaleza de la invención, del procedimiento de preparación y de la composición exacta de los grupos benzhidril y benzil sustituidos.

EJEMPLO 1.- 1-benzhidril-4-benzil-piperazina.

10



Se calienta en un autoclave una mezcla de 0,1 M. monobenzilpiperacina, 0,1 M. de cloruro de benzhidrilo y 0,11 M. de trietilamina en 125 cm<sup>3</sup> de tolueno o de xileno, durante 4 horas a 150-160°C.

15

Después del enfriamiento, se filtra el clorohidrato de trietilamina y se destila el filtro. Se obtiene la 1-benzhidril-4-benzil-piperacina de P.E. 200° C/1 mm Hg que cristaliza fácilmente en el alcohol. P.F. 120°C.

20

Este producto ha sido transformado en diclorohidrato que, recristalizado en el alcohol, funde a 225°C.

25

En lugar de trietilamina como aceptor de ácido halogenohídrico, se puede utilizar el carbonato o el bicarbonato de sodio u otras bases minerales, bases orgánicas como la quinoleína, o incluso transformar previamente la benzilpiperacina en su derivado sódico por medio de amiduro de sodio. No es indispensable operar en autoclave, sin embargo es necesario calentar por reflujo durante varios días y el rendimiento final es menos bueno.

EJEMPLO 2.- 1-benzhidril-4-benzil-piperacina.

30

Se disuelve 0,1 M. de monobenzilhidrilpiperacina en 100 cm<sup>3</sup>

201959



de tolueno y se añade 0,1 M. de  $\text{NaNH}_2$  finamente pulverizado. Se calienta por reflujo durante 1 hora, se refrigera la masa y se añade seguidamente 0,1 M. de cloruro de benzilo. Se calienta enseguida por reflujo durante 2 horas.

5 El disolvente es evaporado y el residuo vuelto a coger por cloroformo. Esta solución es lavada por una solución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y secada sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Se evapora el disolvente y se destila el residuo al vacío empujado. El producto de condensación destila hacia  $200^\circ\text{C}/1 \text{ mm Hg}$  y, recristalizado en alcohol, funde a  
10  $120^\circ\text{C}$ . Se le ha transformado en diclorohidrato de P.F.  $225^\circ\text{C}$ ., idéntico a aquel obtenido en el ejemplo precedente.

En lugar de preparar el derivado sódico de la benzihidrilpiperacina que se trata seguidamente por el cloruro de benzilo, se puede efectuar la reacción sobre la benzihidrilpiperazina  
15 misma, utilizando un aceptante de ácido halogenohídrico, tales como el bicarbonato de Na. u otras bases minerales, bases orgánicas como la trietilamina, etc.

EJEMPLO 3.- 1-benzihidril-4-benzil-piperacina.

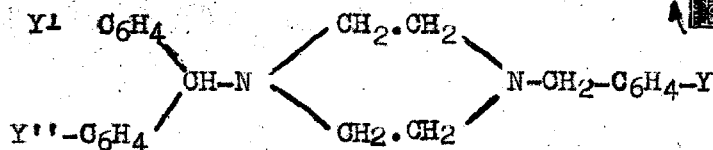
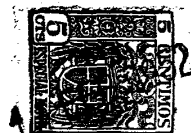
Se calienta, durante varias horas hacia  $50^\circ\text{C}$ , una mezcla  
20 de 0,1 M. de monobenzhidrilpiperacina, 45 g. de benzaldehído,  $100 \text{ cm}^3$  de alcohol absoluto y 5 g. de Ni. de Raney bajo una presión de 50 kg de hidrógeno.

Enseguida, se separa el catalizador, se despiden el disolvente y se fracciona el residuo al vacío empujado.

25 La 1-benzihidril-4-benzil-piperacina obtenida pasa hacia  $205^\circ\text{C}/1,5 \text{ mm Hg}$  y ha sido transformada en diclorohidrato idéntico al obtenido en el ejemplo 1.

Según uno u otro de los ejemplos 1, 2 y 3, es posible preparar 1,4-araalcohol-piperacinas sustituidas que corresponden a  
30 la fórmula general.

201959



5 en la cual Y, Y' y Y'' son idénticas o diferentes y representan bien un átomo de hidrógeno o de halógeno, bien un grupo de alcohilo ( $\text{CH}_3$  ó  $\text{C}_2\text{H}_5$ ), bien un grupo oxialcohilo ( $\text{OCH}_3$  y  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ). Se utilizan en estos casos derivados benzhidrilos y benzilos convenientemente sustituidos.

10 En lo que concierne a las benzhidril-piperacinas sustituidas en "para", necesarias según los ejemplos 2 y 3 se las puede obtener por ejemplo por condensación de los halogenuros de benzhidrilos correspondientes sobre la sarbetoxipiperacina, en presencia de trietilamina en ligero exceso, en medio toluénico, hacia 150°C en recipiente cerrado. El halogenuro de trietilamina es  
15 separado, el disolvente evaporado y el residuo tratado directamente por una solución alcohólica de KOH, en ebullición durante 48 horas. Después de la evaporación del alcohol, el residuo es recogido por benceno y lavado con agua. El residuo de evaporación y la solución bencénica constituye la benzhidrilpiperacina sustituida, en bruto, que entonces es tratada según los ejemplos  
20 2 ó 3.

Estas benzhidrilpiperacinas sustituidas pueden igualmente ser obtenidas por desbencilación catalítica de sustancias tales como la 1-p-halógeno- o la 1-p-metil-benzhidril-4-benzil-piperacina como se  
25 x describe en el ejemplo 4.

**EJEMPLO 4.- 1-p-clorobenzhidril-4-p-metoxibenzil-piperacina.**

32,3 g. 1-p-clorobenzhidril-4-benzil-piperacina, disuelto en 300  $\text{cm}^3$  de alcohol son calentadas en autoclave, en presencia de Ni de Raney, bajo 100 kgs.  $\text{H}_2$  hacia 150°C durante 6 horas.

30 Se filtra el catalizador, se evapora el disolvente y se frac-

201959



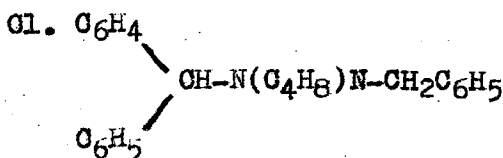
ciona el residuo al vacio empujado. Se aisla la p-clorobenzhidril-piperacina de P.E. 180-185°C/1 mm Hg con un rendimiento de 75%.

Este producto es seguidamente tratado por el cloruro de p-metoxibenzilo según el ejemplo 2. La 1-p-clorobenzhidril-4-p-metoxi-benzilpiperacina pasa hacia 245-250°C/1,5 mm Hg y el diclorohidrato correspondiente funde a 210°C.

El mismo producto puede también ser obtenido según los ejemplos 1 ó 3.

EJEMPLO 5.- 1-p-clorobenzhidril-4-benzil-piperacina.

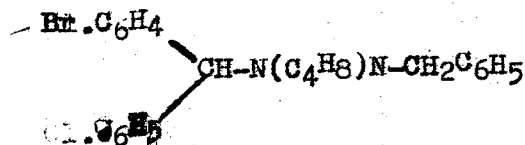
10.-



P.E. 235-240°C/), 5mm Hg

Diclorohidrato: P.F. 210°C.

15.- EJEMPLO 6.- 1-p-bromobenzhidril-4-benzil-piperacina.

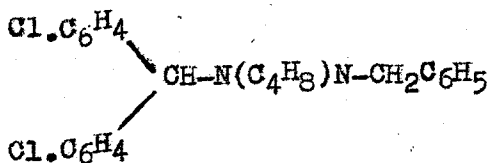


P.E. 240-245°C/L, 5 mm Hg

Diclorohidrato: P.F. 215°C

20.-

EJEMPLO 7.- 1-p,p'-diclorobenzhidril-4-benzil-piperacina.

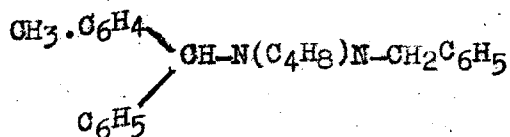


P.E. 200-205°C/0,5 mm Hg

Diclorohidrato: P.F. 235°C

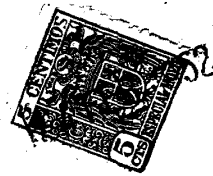
25.-

EJEMPLO 8.- 1-p-metilbenzhdril-4-benzil-piperacina.



30.-

201959

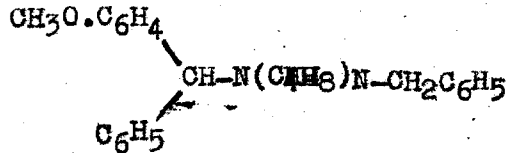


P.E. 210-220°C/1 mm Hg

Diclorohidrato: P.F. 212°C

EJEMPLO 9.- 1-p-metoxibenzhidril-4-benzil-piperacina.

5.-

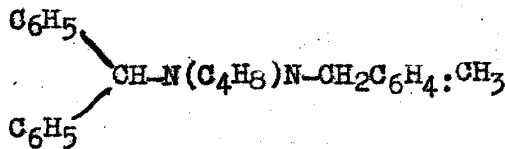


P.E. 220°C/2 mm Hg

Diclorohidrato: P.F. 198°C

EJEMPLO 10.- 1-benzhidril-4-p-metilbenzil-piperacina.

10.-

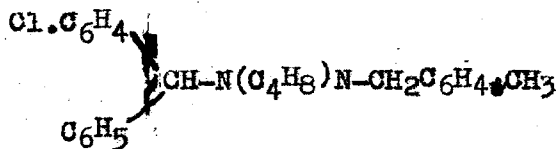


P.E. 215-220°C/1 mm Hg

Diclorohidrato: P.F. (inst.) 218°C.

15.-

EJEMPLO 11.- 1-p-clorobenzhidril-4-p-metilbenzil-piperacina.



P.E. 225-230°C/1 mm Hg

Diclorohidrato: P.F. 218°C

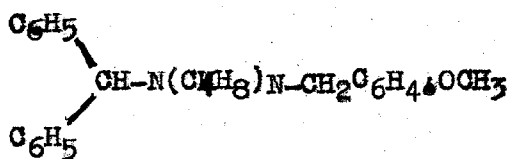
20.-

La p-metilbenzil-piperacina,  $\text{HN}(\text{C}_4\text{H}_8)\text{N}-\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ , necesaria cuando los productos de los ejemplos 10 y 11 son preparados según las indicaciones del ejemplo 1, ha sido obtenida por acción de un halogenuro de p-metilbenzilo sobre la piperacina o sobre la carbetoxy-piperacina, en este último caso seguida de descarbetoxydación. La p-metilbenzil-piperacina hierve a 120°C/2 mm Hg.

25.-

EJEMPLO 12.- 1-benzhidril-4-p-metoxibenzil-piperacina.

30.-



P.E. 225-230°C/1 mm Hg

P.F. 114°C (crist. alcohol)

Diclorohidrato: P.F. 222°C

201959



952

EJEMPLO 13.- l-p-metilbenzhidril-4-p-metoxibenzil-piperacina.



5.-

P.E. 240-250°C/1 mm Hg

Diclorohidrato: P.F. (inst.) 218°C

Los productos de los ejemplos 5 a 13 pueden ser obtenidos indiferentemente según las indicaciones de los ejemplos 1 a 3; los de los ejemplos 10 a 13 pueden también ser preparados a tenor de las indicaciones del ejemplo 4.

10.-

La invención anteriormente descrita es susceptible de ser variada en sus innumerables formas de realización, no siendo por tanto limitativos los ejemplos figurados, todo ello sin que cambie la idea esencial que se reivindica en la siguiente:

15.-

N O T A

En resumen: la presente Patente de invención recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

20.-

1.- Procedimiento de preparación de derivados de la piperacina, sustituidos en posiciones 1 y 4 por grupos aralcohlícos de naturaleza diferente, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar sobre una l-aralcohilo-piperacina un halogenuro de otro aralcohilo, lo cual supone la formación de un compuesto intermediario que se obtiene por reacción entre una R-(sustituyente grupo cíclico)piperacina y un R'(sustituyente grupo alifático), que posee una función aldehídica y la reducción de este compuesto intermediario por medio de hidrógeno bajo presión en presencia de un catalizador, pudiéndose también utilizar otros métodos de preparación utilizables, siempre y cuando consistan en hacer reaccionar una l-aralcohilo-piperacina con un aldehído de otro aralcohilo, siendo el producto de reacción sometido a la hidrogenación.

30.-

201959



2ª.-Procedimiento, según la anterior reivindicación, caracterizado porque, mediante las operaciones indicadas en dicha reivindicación anterior, eligiéndose los productos convenientes en cada caso, como productos finales de dichas operaciones en que consiste el procedimiento señalado en las anteriores reivindicaciones, se obtienen los productos nuevos consistentes en la 1-benzhidril-4-benzil-piperacina, 1-benzhidril-4-metilbenzil-piperacina, 1-benzhidril-4-metoxibenzil-piperacina, 1-p-clorobenzhidril-4-benzil-piperacina, 1-p,p'-diclorobenzhidril-4-benzil-piperacina, 1-p-bromobenzhidril-4-benzil-piperacina, 1-p-clorobenzhidril-4-p-metilbenzilpiperacina, 1-p-clorobenzhidril-4-p-metoxibenzil-piperacina, 1-p-metilbenzhidril-4-benzil-piperacina, 1-p-metilbenzhidril-4-p-metoxibenzil-piperacina, 1-p-metoxibenzhidril-4-benzil-piperacina.

3ª.-"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA PIPERACINA, SUSTITUIDOS EN POSICIONES 1 y 4 POR GRUPOS ARAICOHILICOS DE NATURALEZA DIFERENTE".

Todo ello según se describe en la precedente memoria, que consta de nueve páginas escritas a máquina.

Madrid, 14 de febrero de 1952.-

- FRANCISCO JAVIER BLAZA -