

228570



228570

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE UNA PATENTE DE INTRODUCCION POR DIEZ AÑOS EN ESPAÑA A FAVOR  
DE DON HENRY MORREN, DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDENTE EN FOREST  
(BRUSELAS), 171 av. de Jupiter.

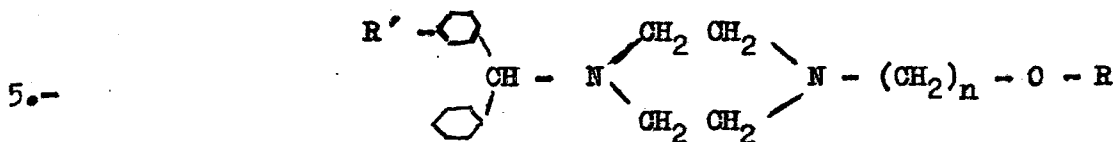
sobre:

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

228570



El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina de la estructura general



donde R representa un radical alcohilo alifático sustituido, de

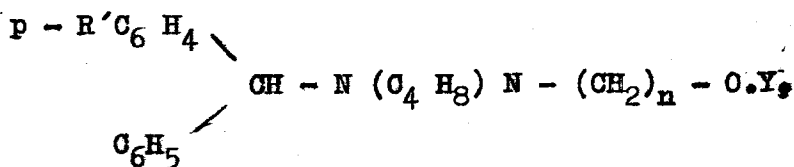
2 a 11 átomos de carbono;

- 10.-
- R' un átomo de hidrógeno o de cloro, un grupo - CH<sub>3</sub> o - OCH<sub>3</sub> que se encuentra en posición para; n una cifra entera inferior a 7.

Se refiere también a un modo de preparación de dichos productos así como de sus sales.

- 15.-
- Se ha hallado que los productos de esta configuración poseen una actividad biológica considerable, sobre todo en el campo de la alergia. Son capaces de neutralizar un número considerable de dosis tóxicas de histamina y de mantener dicha actividad durante varios días.

- 20.-
- Para la preparación de dichos productos se provoca la reacción del derivado de piperacina, de fórmula



- 25.-
- en la que Y designa un átomo de hidrógeno o un átomo de un metal alcalino, con un halogenuro de R.

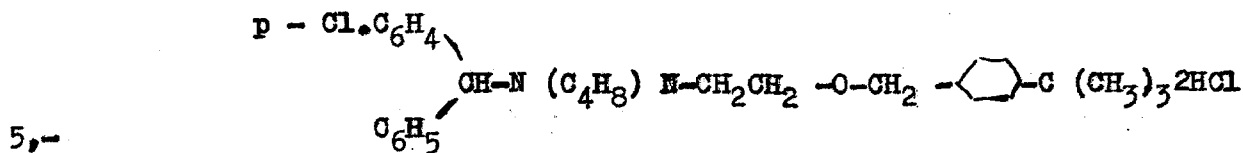
El ácido halógenohídrico desprendido se combina con el metal alcalino, en tanto que en el caso de Y=H, el producto de la reacción.

- 30.-
- $$\begin{array}{c}
 \text{p} - \text{R}'\text{C}_6\text{H}_4 \\
 \diagdown \\
 \text{OH} - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \text{CH}_2 \end{array} \text{N} - (\text{CH}_2)_n - \text{O} - \text{R} \\
 \diagup \\
 \text{C}_6\text{H}_5
 \end{array}$$



obra él mismo como aceptador del ácido halógenohídrico.

EJEMPLO 1.



10.- Se calienta durante 3 horas a 150 - 160°C una mezcla de 0,1 molécula de 1 - p - clorbenzhdрил 4 - (2-hidroxietyl)-piperacina y de 0,1 molécula de bromuro de p - (butilo - terciario) - bencilo. A continuación se trata la masa con 100 cm<sup>3</sup> de benceno y 100 cm<sup>3</sup> de solución acuosa de NaOH al 10%, luego se decanta, se lava la solución de benceno con agua, se evapora el disolvente y se destila el residuo. El producto de condensación hierve a 225 - 230°C/0,001 mm. Hg.

15.- El diclorhidrato correspondiente se prepara mediante disolución de esta base en dos veces su peso de alcohol, aproximadamente, tratándola con un exceso de HCl gaseoso y precipitando con éter. El disolvente se decanta y el residuo, disuelto en un mínimo de alcohol, se cristaliza mediante la adición de éter.

20.- Punto de fusión : 223°C.

25.- La 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (2 - hidroxietyl) - piperacina necesaria para la obtención de este producto se ha obtenido calentando prudentemente y agitando una mezcla de 1,2 moléculas de N - mono - (2 - hidroxietyl) - piperacina y de 1 molécula de cloruro de p - clorbenzhdريلo, y manteniendo la temperatura de la masa a unos 150°C durante 15 minutos. Luego la masa se trató con agua, se trató con un exceso de carbonato potásico y se extrajo con benceno. mediante rectificación en vacío del residuo de evaporación del benceno, se obtuvo la 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (2 - hidroxietyl) - piperacina con un rendimiento del 70 %. Punto de ebullición : 205°C/0,1 mm. Hg.

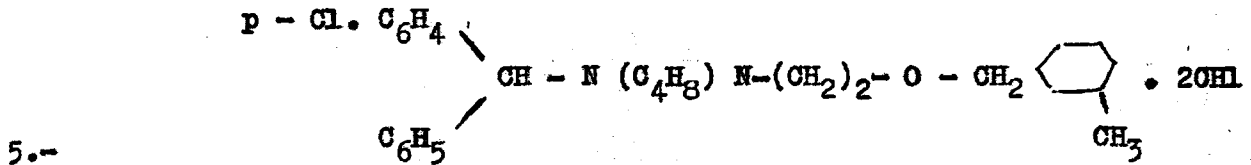
30.-



EJEMPLO 2.

228570

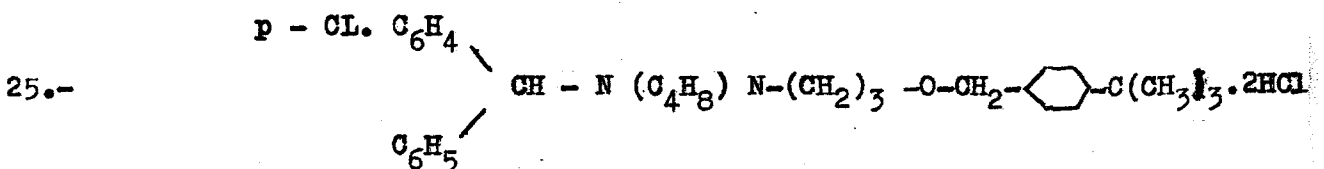
Preparación de



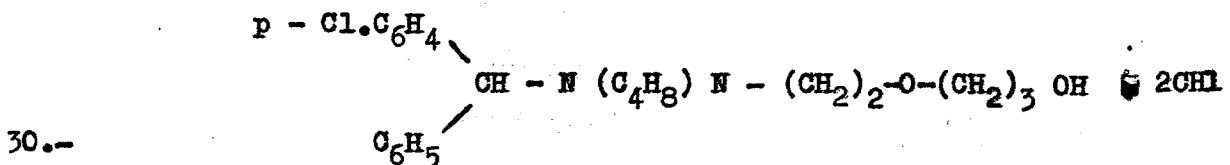
10.- Se añade una solución de 0,1 molécula de 1 - p-clorbenz-  
hidril - 4 - (2 - hidroxietil) - piperacina en 75 cm<sup>3</sup> de to-  
lueno, a 150 cm<sup>3</sup> de una suspensión de tolueno anhidro de ami-  
duro sódico preparado a partir de 0,1 átomo - gramo de sodio  
y 100 cm<sup>3</sup> de amoníaco líquido. Se calienta durante 1 hora a  
reflujo y agitando. Se agrega a continuación una solución de  
0,1 molécula de bromuro de m - metilbencilo en 40 cm<sup>3</sup> de to-  
lueno y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se lava con  
15.- agua y se separa la capa orgánica. Después de la eliminación  
del tolueno en vacío, el residuo se destila en vacío comple-  
to y se obtiene la 1 - p - clorbenzidril - 4 - [2 (m - me-  
tilbenziloxi) - etil] - piperacina. Punto de ebullición: 244°C/  
/0,5 mm. Hg.

20.- El diclorhidrato correspondiente se ha preparado como  
en el ejemplo 1.

Los productos cuyas fórmulas se dan a continuación, se  
han preparado según el procedimiento descrito en los ejemplos,  
utilizando el halogenuro de R conveniente.



Punto de ebullición de la base : 260 - 265°C/0,02 mm. Hg.

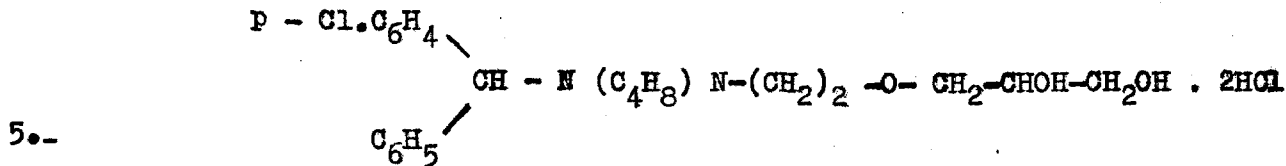


Punto de ebullición de la base: 219°C/0,03 mm. Hg.

228570<sup>18</sup>

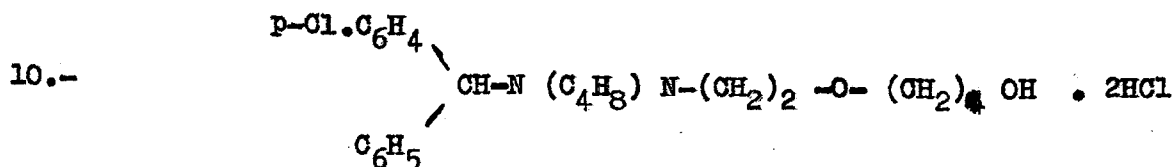


El diclorhidrato se cristaliza con 1 molécula de etanol que es liberada a 115°C.



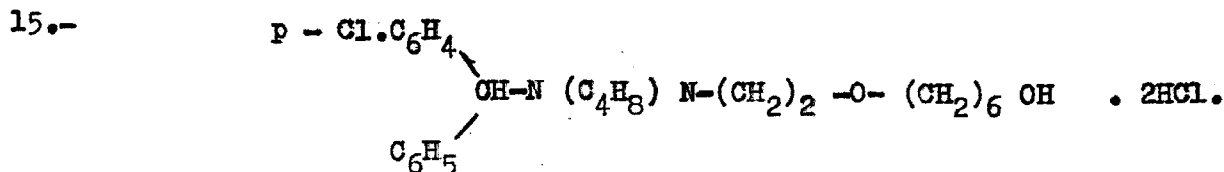
Punto de ebullición de la base : 240°C/0,02 mm. Hg.

El diclorhidrato se cristaliza con 1 molécula de etanol que se libera a 120°C.

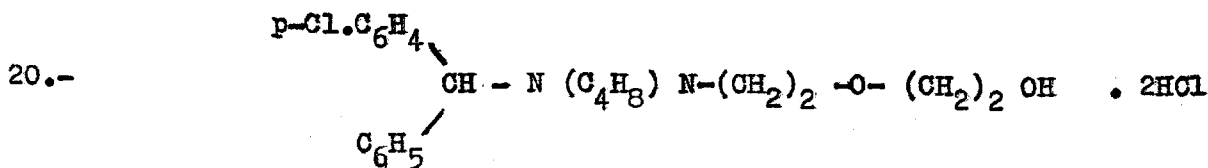


Punto de ebullición de la base : 223°C/0,4 mm. Hg.

El diclorhidrato se cristaliza con 1 molécula de etanol que se libera a 115°C.

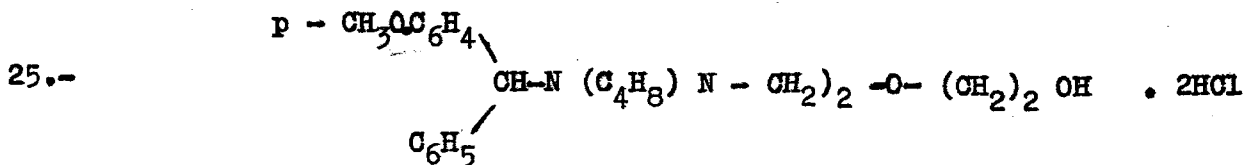


Punto de ebullición de la base : 243°C/0,05 mm. Hg.



Punto de ebullición de la base : 220°C/0,5 mm. Hg.

Punto de fusión del diclorhidrato : 193°C.



Punto de ebullición de la base : 228°C/0,1 mm. Hg.

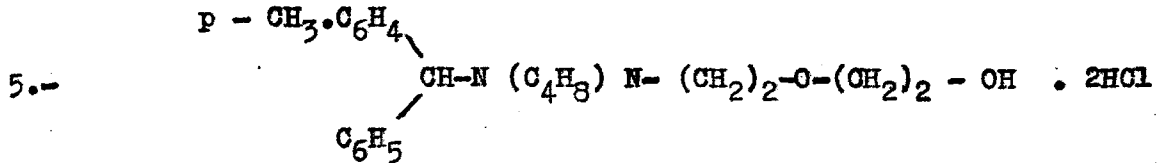
La 1 - p - metoxibenzhidril - 4 - (2 - hidroxietil) - piperacina necesaria para la obtención de este producto se ha preparado como el derivado p - clorado correspondiente se-

30.-

228570

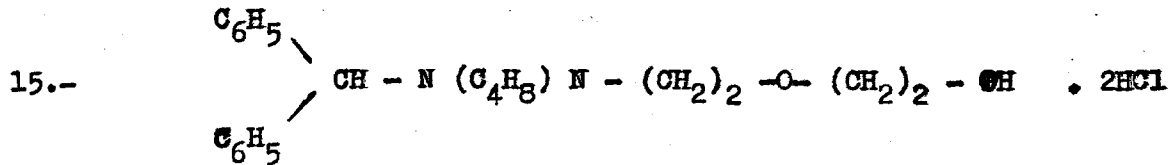


gún el procedimiento descrito en el ejemplo 1<sup>o</sup>., a partir de cloruro de p - metoxibenzhidrilo y de N - mono - (2 - hidroxietil) - piperacina. Punto de ebullición : 225°C/0,1 mm. Hg.



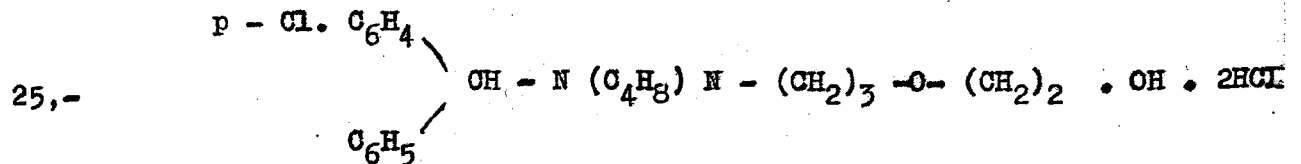
Punto de ebullición de la base : 208°C/0,1 mm. Hg.

10.- La 1 - p - metilbenzhydriil - 4 - (2 - hidroxietil) - piperacina necesita para la obtención de este producto se ha preparado como el derivado p - clorado correspondiente, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de cloruro de p - metilbenzhydriil y de N - mono - (2 - hidroxietil) - piperacina. Punto de ebullición : 188°C/0,1 mm. Hg.



Punto de ebullición de la base : 185°C/0,005 mm. Hg.

20.- La 1 - benzhydriil - 4 - (2 - hidroxietil) - piperacina necesaria para la obtención de este producto se ha preparado como el derivado p - clorado correspondiente, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1., a partir de cloruro de benzhydriil y de N - mono - (2 - hidroxietil) - piperacina. Punto de ebullición de la base : 180°C/0,01 mm. Hg.



Punto de ebullición de la base : 218 - 220°C/0,02 mm. Hg.

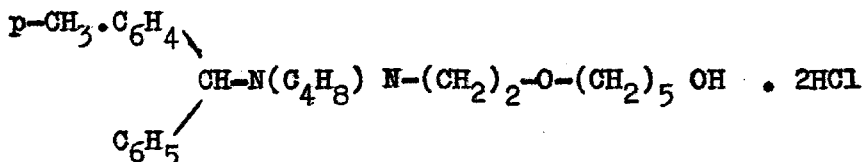
Punto de fusión del diclorhidrato : 212°C.

30.- La 1 - p - Clorbenzhydriil - 4 - (3 - hidroxipropil) - piperacina necesaria para la obtención de este producto se ha prepara-

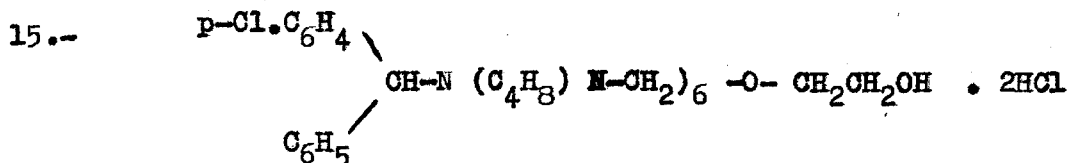
228570



5.- da como sigue: se calienta a reflujo durante 10 horas una solución de 0,2 molécula de N - mono - (p - clorbenzhdрил) - piperacina y de 0,4 de molécula de 3 - cloropropanol - 1 en 100 cm<sup>3</sup> de butanol normal. Después de eliminar el disolvente por destilación en vacío, el residuo se trata con 100 cm<sup>3</sup> de solución acuosa de NaOH al 15% y se extrae con benceno. Este último se elimina y, mediante rectificación del residuo en vacío, se obtiene con un rendimiento del 85%, la 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (3 - hidroxipropil) - piperacina. Punto de ebullición: 215°C/0,01 mm. Hg.



Punto de ebullición de la base : 202°C/0,001 mm. Hg.



Punto de ebullición de la base : 248°C/0,005 mm. Hg.

20.- La 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (6 - hidroxietil) - piperacina necesaria para la obtención de este producto se ha preparado como el derivado 3 - hidroxipropil correspondiente (véase lo anterior) a partir de N-mono - p - clorbenzhdрилpiperacina y de 6 - clorohexanol - 1.

25.- El producto obtenido con un rendimiento del 90% hierve a 235°C/0,01 mm. Hg.

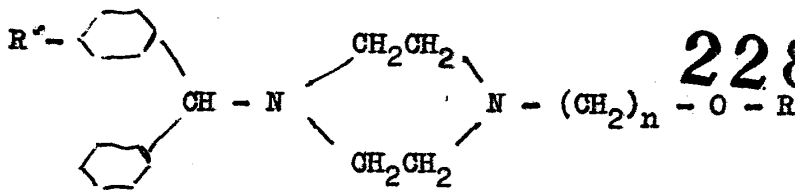
NOTA

En resumen la presente solicitud recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

30.- 1ª.- Nuevo procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piperacina, tales como:

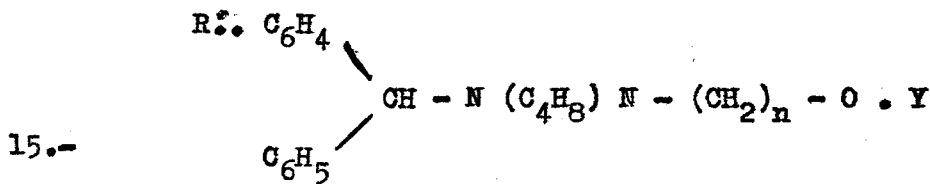


228570



caracterizado porque

- 5.- **R** representa un radical alifático sustituido, de 2 a 11 átomos de carbono;
- R<sup>1</sup>** un átomo de hidrógeno o de cloro, un grupo de -CH<sub>3</sub> o -OCH<sub>3</sub> que se encuentra en posición para;
- n** una cifra inferior a 7.
- 10.- 2ª.- Nuevo procedimiento, según la reivindicación anterior caracterizado porque se provoca la reacción del derivado de piperacina de la fórmula



en la que Y designa un átomo H o un átomo de un metal alcalino con un halogenuro de R.

3ª.- NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA PIPERACINA.

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

Madrid a 18 MAY. 1956