

228708

228708



MEMORIA DESCRIPTIVA

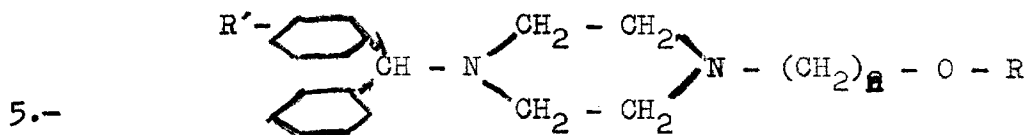
DE UNA PATENTE DE INTRODUCCION POR DIEZ AÑOS EN ESPAÑA A FAVOR
DE DON HENRY MORREN, DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDENTE EN FOREST
+BRUSELAS, 171, av. Jupiter.

sobre:

"NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE
LA N-MONO-BENZHIDRIL-PIPERACINA".



El presente invento se refiere a nuevos derivados de la piperacina de la estructura general



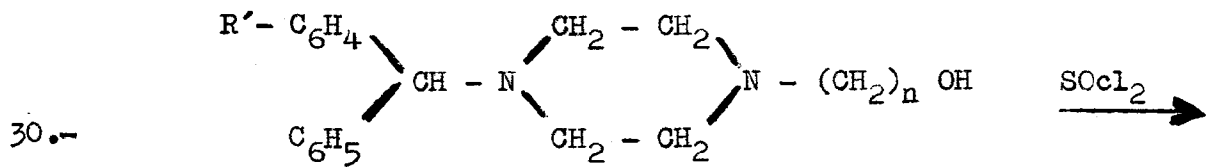
donde R representa un radical de 2 a 11 átomos de carbono, sustituido o no, escogido entre los radicales alcoílos alifáticos o cíclicos, los radicales fenilo y bencilo;

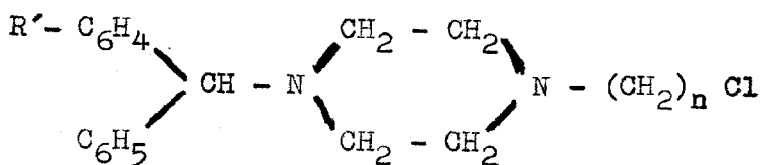
- 10.- R' un átomo de hidrógeno o de cloro, un grupo $-\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_3$ que se encuentra en posición para;
- n una cifra entera inferior a 7.

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

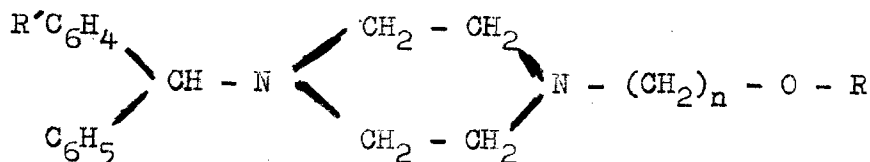
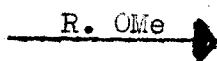
- 15.- Se ha hallado que los productos de esta configuración poseen una actividad biológica considerable, sobre todo en el campo de la alergia. Son capaces de neutralizar un número considerable de dosis tóxicas de histamina y de mantener esta actividad durante varios días.
- 20.-

La preparación de estos productos se efectúa según el presente invento a partir de la 1 - p - R' - benzhidril - 4 - (omega - hidroxialcoíl) - piperacina, transformando ésta, por medio de cloruro de tionilo, en 1 - p - R' - benzhidril - 4 - (omega - cloroalcoíl) - piperacina y provocando la reacción de ésta con un derivado metálico de la fórmula $R.\text{OM}_e$:





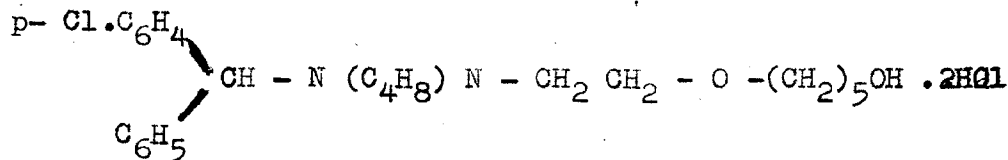
5.-



EJEMPLO.

Preparación de

10.-



15.-

Se disuelven 80 g. de 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (2 - hidroxietil) - piperacina en 300 cms³ de benceno seco, y se trata esta solución, en frío, mediante 30 g. de cloruro de tionilo disuelto en 100 c.c. de benceno seco. A continuación se calienta a reflujo hasta que termina de desprenderse el SO₂. Se evapora el disolvente en vacío, se vuelve a tratar el residuo con acetona anhidra y se filtra el clorhidrato de 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (2 - cloretil) - piperacina obtenido.

20.-

25.-

30.-

La base correspondiente se libera tratando la solución acuosa de dicho clorhidrato con un exceso de carbonato potásico. La base se extrae con benceno y la solución de benceno se seca sobre carbonato potásico. Esta solución se añade luego a una solución equimolecular del derivado monosódico del 1,5 - pentanodiol en un exceso de pentanodiol. El benceno es eliminado por destilación y la masa restante se calienta agitándola al baño de maría hirviendo durante 3 horas. El exceso de diol se elimina por destilación en vacío y el residuo se vuelve a tratar con agua y benceno. El extracto de benceno se lava varias veces con agua, se concentra en vacío y el residuo se des-



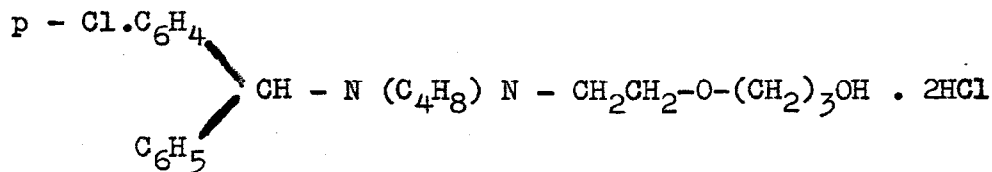
tila en vacío completo.

La 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - 2 - (5 - hidroxipentiloxi) etil - piperacina obtenida se destila a 240°C/0,05 mm. Hg.

5.- El diclorhidrato correspondiente se prepara disolviendo la base antes citada en dos veces su peso de alcohol, aproximadamente, tratando con 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. Punto de fusión : 173°C.

10.- La 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (2 - hidroxietil) - piperacina necesaria para la obtención de este producto se ha obtenido calentando prudentemente y agitando una mezcla de 1,2 M. de N - mono - (2 - hidroxietil) - piperacina y de 1 M. de cloruro de p - clorbenzhdريلo, y manteniendo la temperatura de la masa cerca de 150°C durante 15 minutos. La masa entonces fué tratada con agua, se trató mediante 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 - hydroxietil) - piperacina con un rendimiento del 70%. Punto de ebullición, 205°C/0,1 mm. Hg.

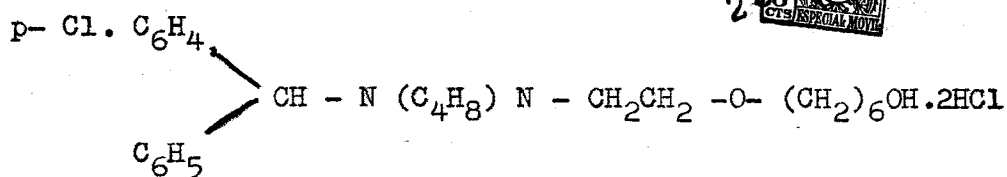
15.- Los productos cuyas fórmulas se dan a continuación se han preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo, utilizando el derivado monosódico del compuesto hidroxilado conveniente.



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

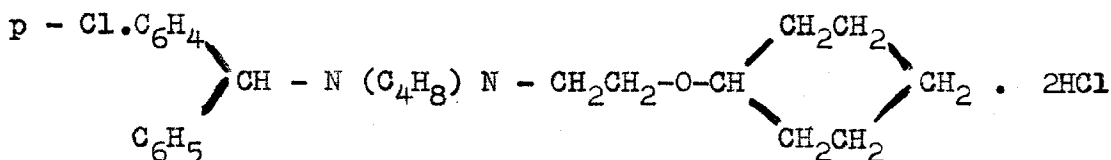
25.- El diclorhidrato correspondiente se cristaliza con 1 molécula de etanol. Pierde su alcohol a 115°C.

30.-



5.-

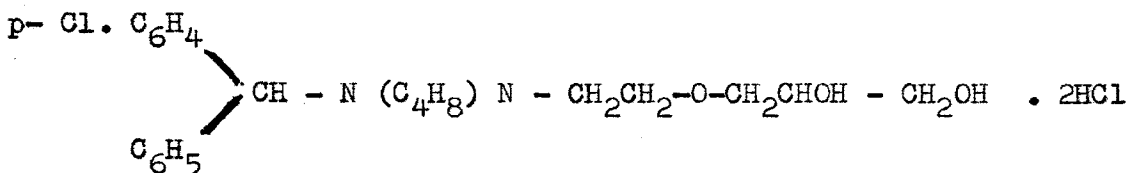
Punto de ebullición de la base : 243°C/0,05 mm. Hg.



Punto de ebullición de la base: 225°C/0,05 mm. Hg.

10.-

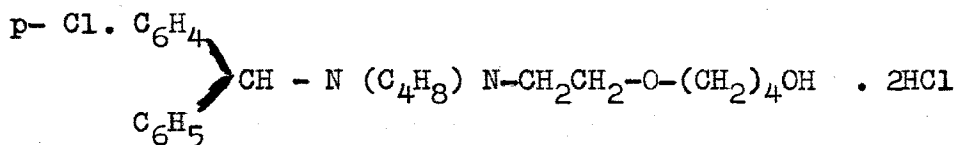
Punto de fusión del diclorhidrato: 196°C.



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

15.-

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

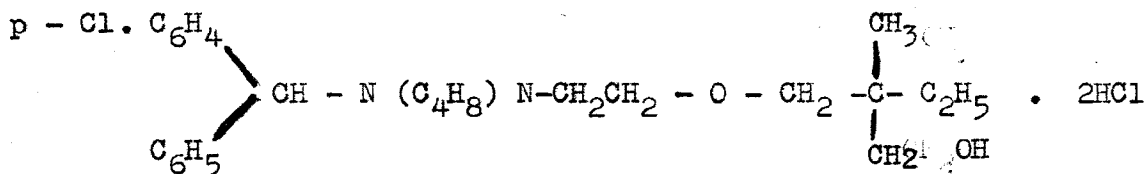


20.-

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

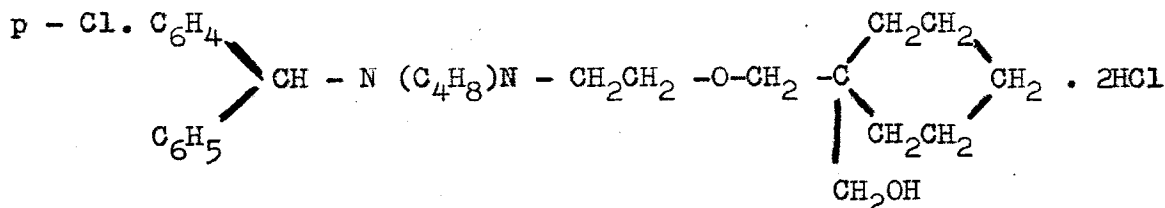
El diclorhidrato se cristaliza con 1 molécula de etanol que se libera a 115°C.

25.-

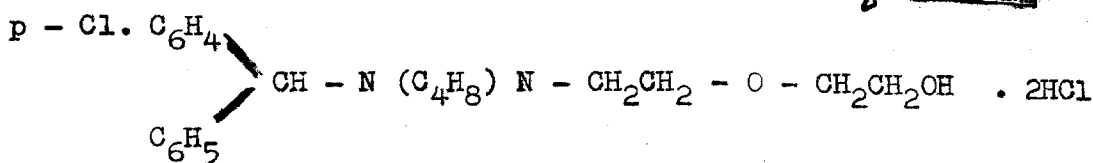


Punto de ebullición de la base : 232°C/0,1 mm. Hg.

30.-

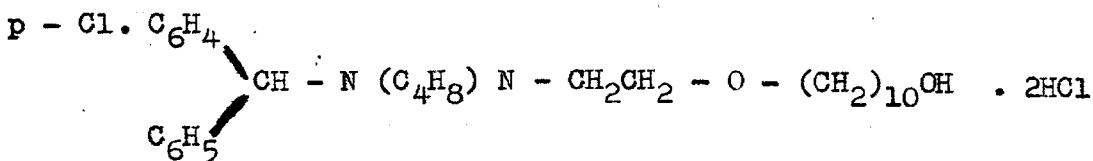


Punto de ebullición de la base : 258°C/0,1 mm. Hg.

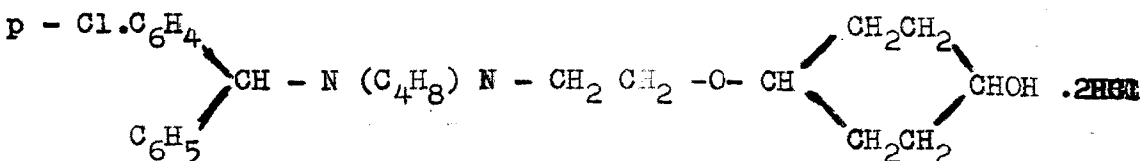


Punto de ebullición de la base : 220°C/0,5 mm. Hg.

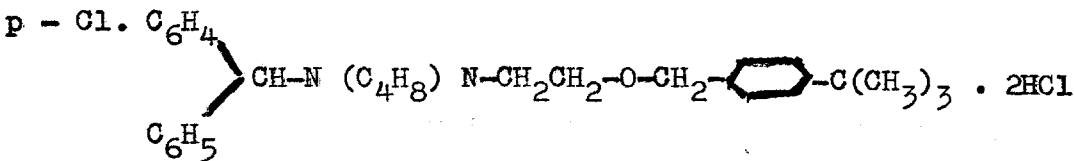
Punto de fusión del diclorhidrato : 193°C.



Punto de ebullición de la base; 268°C/0,1 mm. Hg.

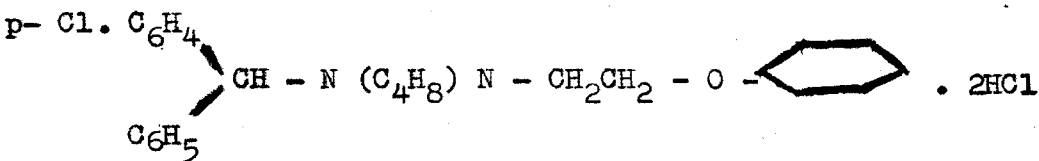


Punto de ebullición de la base : 268°C/0,4 mm. Hg.

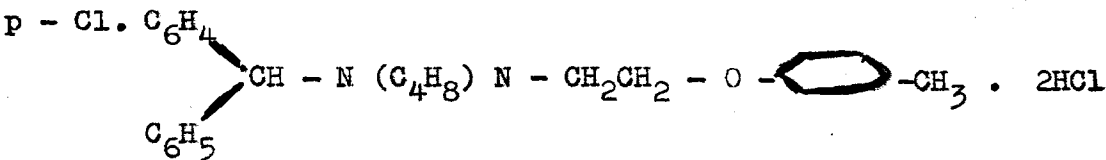


Punto de ebullición de la base : 225 - 230°C/0,001 mm.Hg.

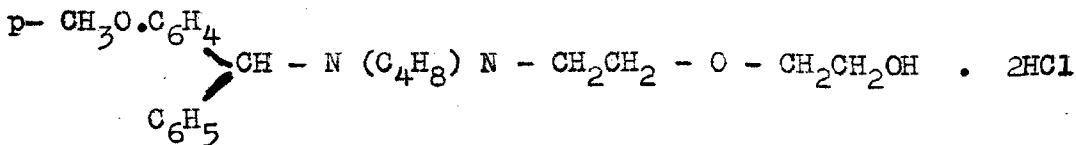
Punto de fusión del diclorhidrato : 223°C.



Punto de ebullición de la base : 210 - 212°C/0,005 mm.Hg.



Punto de ebullición de la base: 215°C/0,005 mm. Hg.



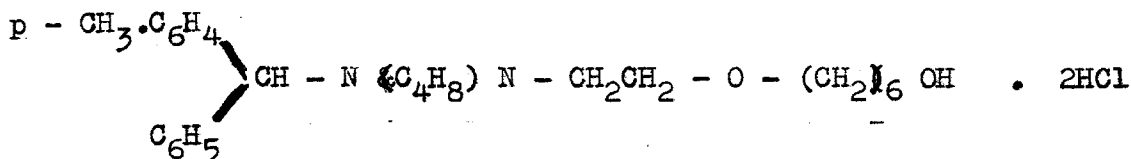
Punto de ebullición de la base : 228°C/0,1 mm. Hg.



peracina necesaria para la obtención de este productos ha sido preparada como el producto paraclorado correspondiente, según el procedimiento descrito en el ejemplo, a partir de cloruro de p - metilbenzhdrido y de N - mono - (2 - hidroxietil) - piperacina.

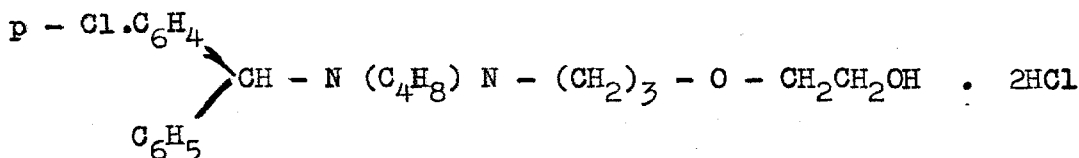
5.-

Punto de ebullición : 188°C/0,1 mm. Hg.



10.-

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



15.-

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

Punto de fusión del diclorhidrato : 212°C.

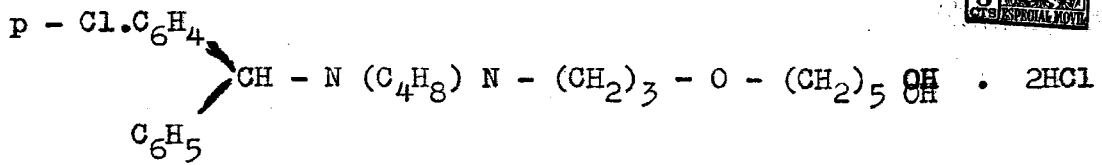
La 1 - p - clorbenzhdril - 4 - (3 - hidroxipropil) - piperacina necesaria para la obtención de este producto se ha preparado como sigue: se calienta a reflojo durante 10 horas una solución de 0,2 M. de N - mono - p - clorbenzhdril - piperacina y de 0,4 M. de 3 - cloro - propanol - 1 en 100 cm³ de butanol normal. Después de eliminar el disolvente por destilación en vacío, el residuo se trata con 100 cm³ de solución acuosa de NaOH al 15% y se extrae con benceno. Este último es eliminado y, por rectificación del residuo en vacío, se obtiene con un rendimiento del 85 % la 1 - p - clorbenzhdril - 4 - (3 - hidroxipropil) - piperacina, con un punto de ebullición de 215°C/0,01 mm. Hg.

20.-

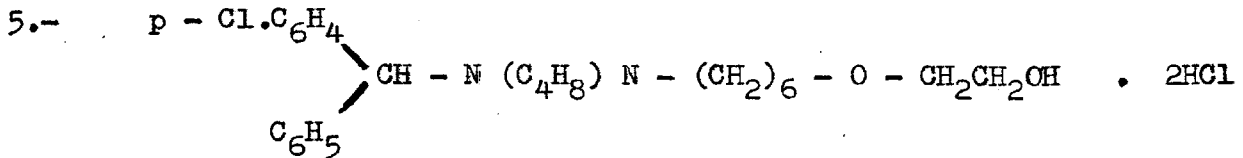
25.-

30.-

Este derivado es transformado en 1 - p - clorbenzhdril - 4 - (3 - clorpropil - piperacina, como se describe en el ejemplo, para la obtención de la 1 - p - clorbenzhdril - 4 - (2 - cloretil) - piperacina.



Punto de ebullición de la base : 250 - 255°C/0,02 mm. Hg.



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

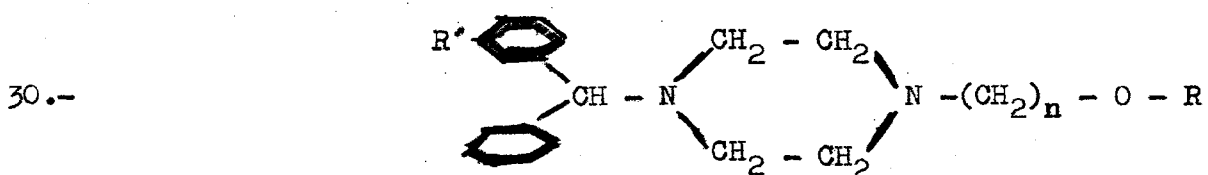
La 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (6 - hidroxihexil) - piperacina necesaria para la obtención de este producto, se ha preparado según el procedimiento descrito anteriormente para la 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (3 - hidroxipropil) - piperacina a partir de N - mono-p-clorbenzhdрил - piperacina y de 6 - clorohexanol - 1. El producto obtenido con un rendimiento del 90% hierve a 235°C/0,01 mm. Hg. Es transformado en 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (6 - clorohexil) - piperacina, como se ha descrito en el ejemplo, para la obtención de la 1 - p - clorbenzhdрил - 4 - (2 - cloretil) - piperacina.

Sin embargo, siendo soluble el clorhidrato obtenido en acetona, hay que tratar con éter en lugar de tratar ~~en~~ con acetona.

N O T A

En resumen, la presente solicitud recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Nuevo procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la N-mono-benzhdрил-piperacina, tal como



caracterizado porque R representa un radical de 2 a 11 átomos de carbono sus-



tuido o no, escogido entre los
 radicales fenilo y bencilo;
 un átomo de hidrógeno o de cloro,
 un grupo - CH₃ o - OCH₃ que se
 encuentra en posición para;
 una cifra entera inferior a 7.

R'

5.-

2a.- Nuevo procedimiento, según la reivindicación anterior caracterizado porque 1 - p - R' - benzhidril - 4 - (omega - hidroxialcoíl) - piperacina, es transformada por medio de cloruro de tionilo en 1 - p - R' - benzhidril - 4 - (omega - cloralcoíl) - piperacina, y en que ésta se pone en reacción con un derivado metálico de la fórmula R.OMe.

10.-

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

15.-

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

Madrid a

23 MAY. 1956