

233230
233230



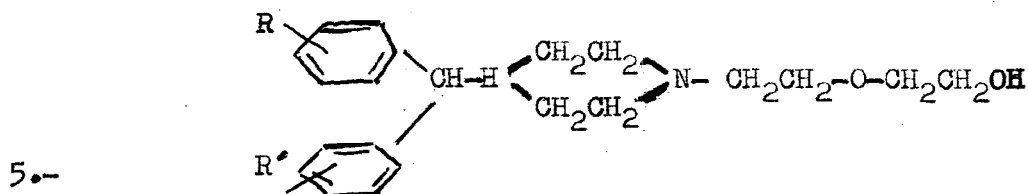
MEMORIA DESCRIPTIVA
DE UNA PATENTE DE INVENCION POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA A FAVOR DE DON
HENRI MORREN, DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDENTE EN FOREST (BRUSELAS)
171 Avenue de Jupiter.

sobre:

NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA N-MONO-BENZ-
HIDRIL-PIPERACINA.



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



donde R representa un átomo de halógeno, un grupo alcoilo o un grupo alcoiloxi;

R' designa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoilo o un grupo alcoiloxi;

10.- R y R' pueden encontrarse en posición orto, meta o para.

Se refiere igualmente a diferentes modos de preparación de dichos productos, así como de sus sales de ácidos minerales u orgánicos y sus derivados de amonio cuaternario.

15.- Se ha comprobado que los productos de dicha configuración poseen un actividad biológica considerable. En ciertos casos, particularmente con una sustitución en para, dichos productos poseen una acción antihistamínica; en otros casos, se observa una marcada acción sedativa.

20.- La preparación de dichos productos se efectúa, según el presente invento:

25.- ya provocando la reacción de una N-mono-R, R'-benzhidril-piperacina con un derivado halogenado de la fórmula Hal-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂OH en presencia de un compuesto que fija el ácido halogenhídrico liberado por la reacción;

ya transformando una 1-(R, R'-benzhidril)-4-(2-hidroxietil)-piperacina mediante cloruro de tionilo en 1-(R, R'-benzhidril)-4-(2-cloretíl)-piperacina y provocando la reacción

30.- de ésta con un derivado metálico de la fórmula OH-CH₂CH₂-OMe;

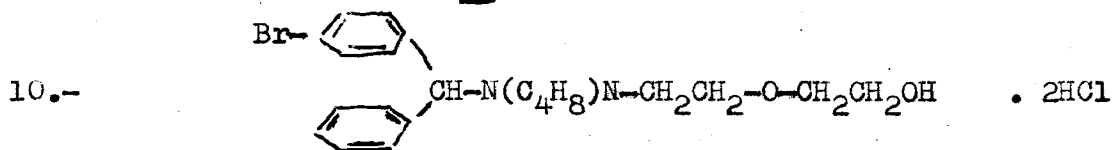
ya poniendo en reacción una 1-(R, R'-benzhidril)-4-(2-



-hidroxietil)-piperacina o su derivado de un metal alcali-
no con un derivado halogenado de la fórmula Hal-CH₂CH₂OH;
- ya por reacción de un halogenuro de R, R'-benzhidrilo
con la N-mono-[2-(2-hidroxietil)]-piperacina;

5.- - ya, en fin, provocando la reacción de una N-mono-R, R'-
-benzhidril-piperacina con óxido de etileno.

Ejemplo 1. Preparación de 1-p-bromobenzhidril-4-[2-(2-hi-
droxiatoxi)-etil]-piperacina.



Se prepara primero la 1-p-bromobenzhidril-piperacina
por la acción del cloruro de p-bromobenzhidrilo sobre la
piperacina (punto de ebullición de 174°C/0,01 mm. Hg.).

15.- Se calienta durante 6 horas a 130-140°C. una mezcla de
0,1 moléculas de 1-p-bromobenzhidril-piperacina, de 0,2 mo-
léculas de 2-(2-cloroetoxi)-etanol, de 0,1 moléculas de
triethylamina y de 50 cm³ de xileno.

20.- Después del enfriamiento, se trata la masa con ácido
clorhídrico diluído, luego se extrae con benceno para eli-
minar el 2-(2-cloroetoxi)-etanol en exceso. La solución áci-
da se satura con carbonato potásico y se extrae con bence-
no. La solución de benceno seguidamente se lava y se des-
tila.

25.- Se obtiene, con un rendimiento del 80%, la 1-p-bromo-
benzhidril-4-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-piperacina, con un
punto de ebullición de 224°C/0,01 mm. Hg.

30.- El diclorhidrato correspondiente se prepara mediante
disolución de esta base en alcohol absoluto y reacción con
un exceso de ácido clorhídrico gaseoso.

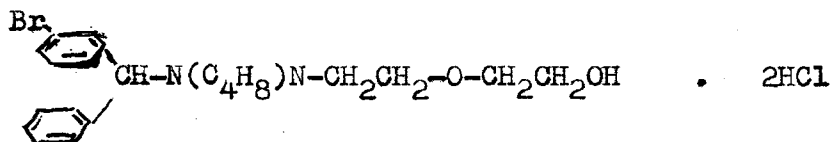
Por adición prudente de éter anhidro, el producto
cristaliza.

Punto de fusión del diclorhidrato: 190-191°C.



233230

Ejemplo 2. Preparación de 1-m-bromobenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.



5.-

Se calienta prudentemente, agitando, una mezcla de 1,5 moléculas de N-mono-(2-hidroxi-etil)-piperacina y de 1 molécula de cloruro de m-bromobenzhidrilo y manteniendo la masa a unos 150°C durante 15 minutos.

10.-

Se trata la masa con agua y se extrae con benceno después de la alcalinización. Por rectificación en vacío del residuo de evaporación del extracto de benceno, se obtiene la 1-m-bromobenzhidril-4-(2-hidroxi-etil)-piperacina con un rendimiento del 75%.

Punto de ebullición: 206°C/0,02 mm. Hg.

15.-

Se disuelven 73 grs. de 1-m-bromobenzhidril-4-(2-hidroxi-etil)-piperacina en 300 cms³. de benceno seco. Se trata dicha solución, en frío y agitando, con 36 grs. de cloruro de tionilo disuelto en 100 cms³. de benceno seco. Se calienta luego a reflujo hasta que termina el desprendimiento de anhídrido sulfuroso.

20.-

Se evapora el disolvente en vacío, se trata el residuo con acetona anhidra y se filtra el clorhidrato de 1-m-bromobenzhidril-4-(2-cloretil)-piperacina obtenido.

25.-

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.

30.-

Esta solución de benceno se añade entonces a una solución equimolecular del derivado monosódico del glicol de etileno en un gran exceso de glicol de etileno. El benceno se elimina por destilación y la masa restante se calienta al baño de maría hirviendo durante 3 horas, agitando continua-

233230²⁴



mente. Se elimina el exceso de glicol por destilación en vacío y se trata el residuo con agua y benceno. El extracto de benceno se lava varias veces con agua, se concentra en vacío y el residuo se destila en vacío absoluto.

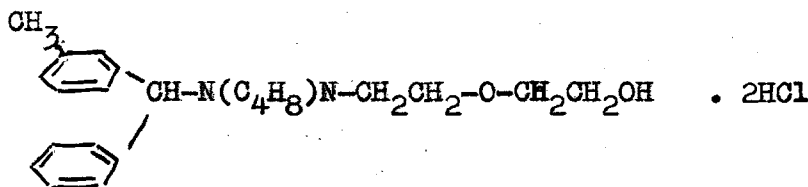
5.- La 1-m-bromobenzhidril-4-[2-(2-hidroxi)etil]-piperacina obtenida destila a 225°C/0,02 mm. Hg.

El diclorhidrato correspondiente se prepara mediante adición de un ligero exceso de una solución alcohólica de ácido clorhídrico a una solución alcohólica de la base. Punto de fusión: 208-210°C.

10.-

Ejemplo 3. Preparación de 1-m-metilbenzhidril-4-[2-hidroxi)etil]-piperacina.

15.-



La 1-m-metilbenzhidril-4-(2-hidroxi)etil-piperacina se obtiene según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para la preparación del derivado m-bromado correspondiente, es decir, por la acción del cloruro de m-metilbenzhidrilo sobre la N-mono-(2-hidroxi)etil-piperacina. La 1-m-metilbenzhidril-4-(2-hidroxi)etil-piperacina destila a 176°C/0,05 mm. Hg.

20.-

Se calienta durante 48 horas a reflujo una mezcla de 0,2 moléculas de 1-m-metilbenzhidril-4-(2-hidroxi)etil-piperacina, 300 cms³. de xileno, 15 grs. de carbonato sódico anhidro y 30 grs. de bromhidrina de glicol.

25.-

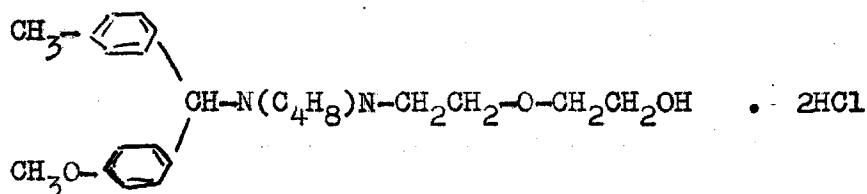
Después del enfriamiento, se extrae con ácido clorhídrico diluído. A la solución ácida se le adiciona un exceso de carbonato potásico y se extrae con benceno. Después de la evaporación del disolvente, se destila en vacío absoluto. El producto de condensación hierve a 210°C/0,1 mm. Hg.

30.-



En lugar de carbonato sódico se puede utilizar, además, como aceptor de ácido halógenhidrico un óxido alcalino o el producto de reacción mismo.

Ejemplo 4. Preparación de 1-(p-metil-, p'-metoxi-)-benzhi-
5.- dril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.



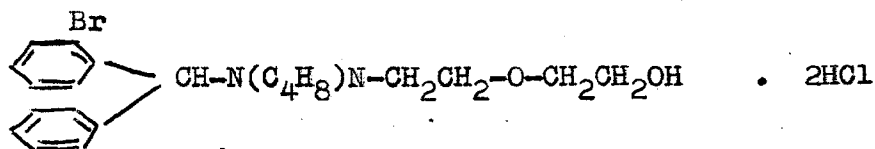
10.- Se calienta durante 3 horas a unos 140°C una mezcla de 0,2 moléculas de N-mono-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperaci-
na con una solución de xileno de 0,2 moléculas de cloruro de (p-metil-,p'-metoxi-)-benzhi-
drilo.

15.- Se trata la masa con ácido clorhídrico diluido y se extrae con benceno el cloruro de benzhi-
drilo no transformado.

La solución ácida se alcaliniza mediante un exceso de carbonato potásico, luego se extrae con benceno. Después de la evaporización del disolvente, se destila el residuo en vacío absoluto.

20.- La 1-(p-metil-,p'-metoxi-)-benzhi-
dril-4-[2-(2-hidroxi-
toxi)-etil]-piperacina posee un punto de ebullición de 225-230°C/0,01 mm. Hg.

Ejemplo 5. Preparación de 1-o-bromobenzhi-
25.- dril-4-[2-(2-hi-
droxi-etoxi)-etil]-piperacina.



30.- A una solución de tolueno de N-mono- ortobromobenzhi-
dril-
-piperacina, se añade una solución de tolueno de 2 equivalentes de óxido de etileno. Se acaba la reacción mediante calentamiento en autoclave a unos 170°C. durante una hora.

Después del enfriamiento, se destila en vacío y se recogen sucesivamente: tolueno, o-bromobenzhi-
dril-piperacina



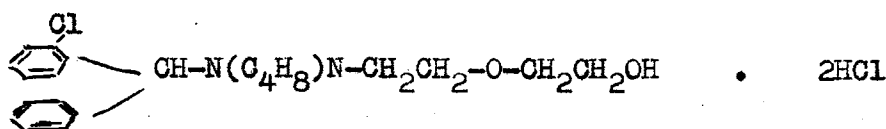
que no ha reaccionado. (punto de ebullición: 160°C/0,02 mm. Hg.), 1-o-bromobenzhidril-4-(2-hidroxietyl)-piperacina (punto de ebullición: 198°C/0,02 mm. Hg.) y 1-o-bromobenzhidril-4-[2-(2-hidroxietyl)-etyl]-piperacina (punto de ebullición: 215-220°C/0,01 mm. Hg.)

5.-

Ejemplo 6. Preparación de diversos derivados.

Los productos cuyas fórmulas se dan a continuación, se han preparado según los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 5 utilizando el derivado de benzhidrilo conveniente.

10.-



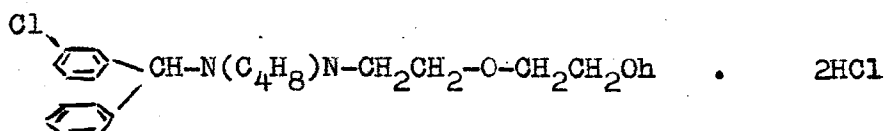
Punto de ebullición de la base: 215°C/0,015 mm. Hg.

El diclorhidrato no cristaliza, se le precipita en estado amorfo con éter. La sal obtenida contiene una molécula de éter; tiene un punto de fusión parcial a unos 90°C. y un punto de fusión total a 165°C.

15.-

Se obtiene el derivado monocuaternizado con punto de fusión de 168°C. tratando la base con yoduro de metilo.

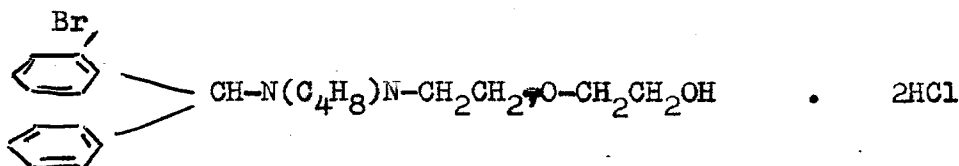
20.-



Punto de ebullición de la base: 215°C/0,5 mm. Hg.

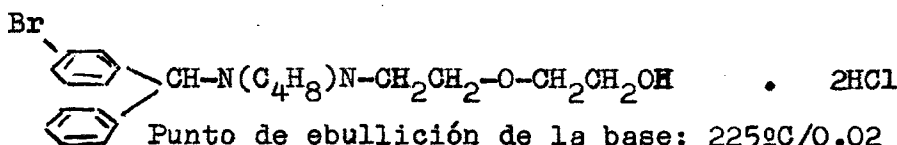
Punto de fusión del diclorhidrato: 213°C.

25.-



Punto de ebullición de la base: 215-220°C/0,01 mm. Hg.

30.-



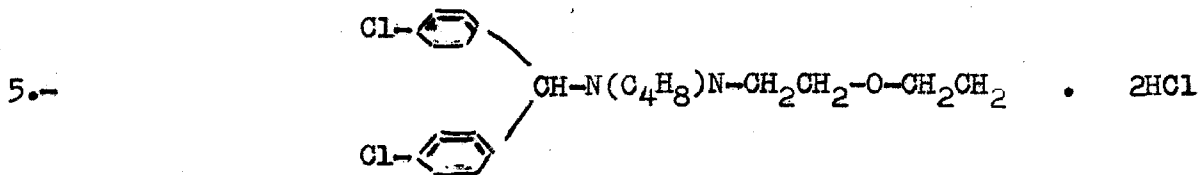
Punto de ebullición de la base: 225°C/0,02 mm. Hg.

Punto de fusión del diclorhidrato: 208-210°C.

Se obtiene un derivado monocuaternizado con punto

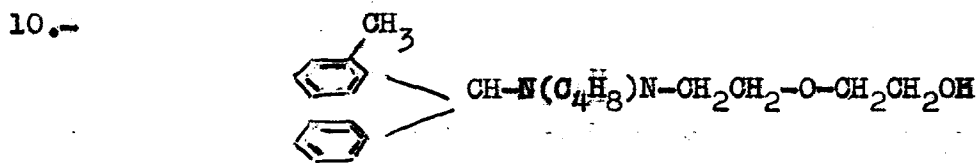


de fusión de 181°C, tratando la base con yoduro de metilo.
 La monocusternización de la base mediante sulfato de dimetilo de una sal que se presenta en forma amorfa.

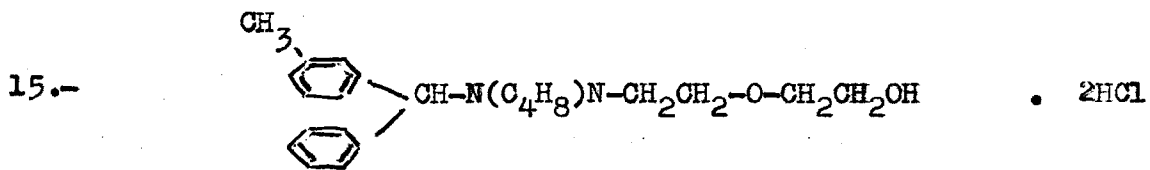


Punto de ebullición de la base: 245°C/0,1 mm. Hg.

Punto de fusión del diclorhidrato: 205-207°C.

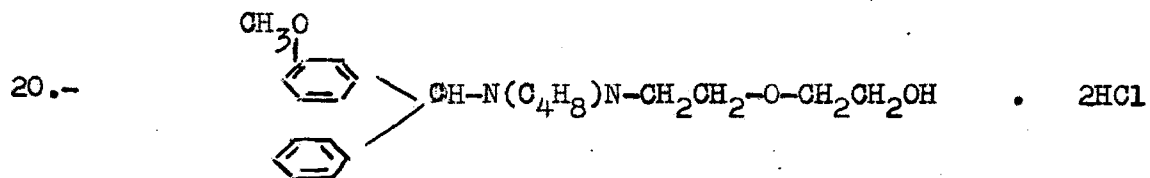


Punto de ebullición de la base: 194°C/0,1 mm. Hg.



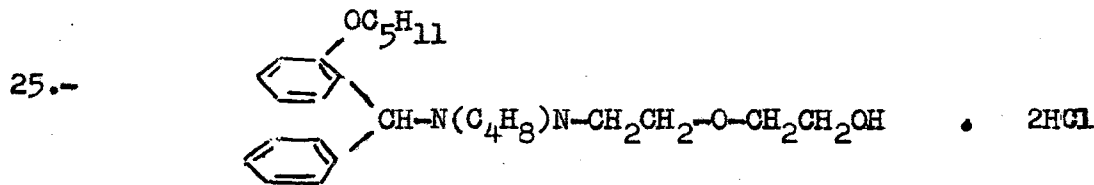
Punto de ebullición de la base: 210°C/0,1 mm. Hg.

Punto de fusión del diclorhidrato: 197-199°C

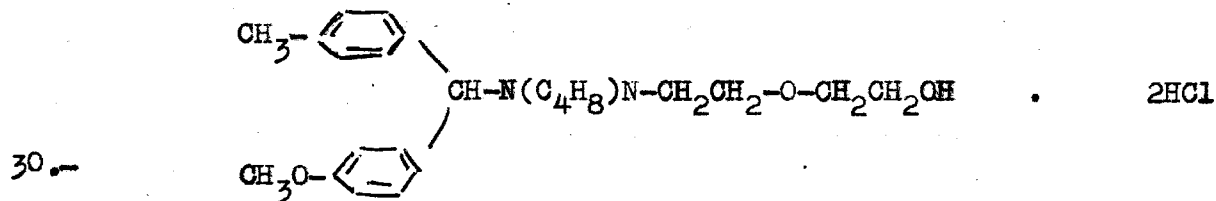


Punto de ebullición de la base: 225°C/0,07 mm. Hg.

Punto de fusión del diclorhidrato: 190-191°C.



Punto de ebullición de la base: 252°C/0,1 mm. Hg.

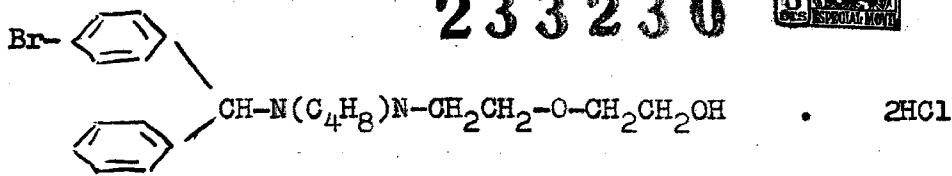


Punto de ebullición de la base 225-230°C/0,01 mm.

Hg.



233230



Punto de ebullición de la base: 224°C/0,01 mm. Hg.

Punto de fusión del diclorhidrato: 190-191°C.

- 5.- Como producto de partida se pueden utilizar eventualmente: la 1-o-clorobenzhidril-piperacina (punto de ebullición 154°C/0,01 mm. Hg).
- la 1-m-clorobenzhidril-piperacina (punto de ebullición 162°C/0,1 mm. Hg.);
- 10.- La 1-o-bromobenzhidril-piperacina (punto de ebullición 160°C/0,02 mm.Hg);
- la 1-m-bromobenzhidril-piperacina (punto de ebullición 185°C/1 mm. Hg.);
- la 1-p,p'-diclorobenzhidril-piperacina (punto de fusión 106°C; cristalizada en éter de petróleo);
- 15.- la 1-o-metilbenzhidril-piperacina (punto de ebullición 148°C/0,01 mm. Hg.);
- la 1-m-metilbenzhidril-piperacina (punto de ebullición 150°C/0,05 mm. Hg.);
- 20.- la 1-m-metoxibenzhidril-piperacina (punto de ebullición 160°C/0,02 mm. Hg.);
- la 1-o-amilexibenzhidril-piperacina (punto de ebullición 192-195°C/0,2 mm. Hg.);
- la 1-(p-metil-,p'-metoxi-)-benzhidril-piperacina (punto de ebullición 180-185°C/0,2 mm. Hg.).
- 25.-

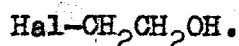
N O T A

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

- 1a.- Nuevo procedimiento para la obtención de derivados de la N-mono-benzhidril-piperacina, caracterizado porque su estructura general es
- 30.-

233230

2



5.- 6a.- Nuevo procedimiento, según la reivindicación 1a., caracterizado porque se provoca la reacción de un halogenuro de R, R'-benzhidrilo con la N-mono-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.

7a.- Nuevo procedimiento, según la reivindicación 1a., caracterizado porque se provoca la reacción de una N-mono-R, R'-benzhidril-piperacina con óxido de etileno.

10.- 8a.- Nuevo procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque se obtiene nuevos compuestos tales como:

- 1-o-clorobenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.
- 1-m-clorobenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina,
- 1-o-bromobenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.
- 15.- 1-m-bromobenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.
- 1-p-bromobenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.
- 1-p, p'-diclorobenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.

- 1-o-metilbenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.
- 20.- 1-m-metilbenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.
- 1-m-metoxibenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.
- 1-o-amiloxibenzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.

25.- 1-(p-metil-, p'-metoxi)-benzhidril-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperacina.

9a.- Nuevo procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque se obtienen nuevos productos tales como:

- 30.- 1-o-clorobenzhidril-piperacina.
- 1-m-clorobenzhidril-piperacina.
- 1-o-bromobenzhidril-piperacina.
- 1-m-bromobenzhidril-piperacina.
- 1-p-bromobenzhidril-piperacina.



l-p, p'-diclorobenzhidril-piperacina.

l-o-metilbenzhidril-piperacina.

l-m-metilbenzhidril-piperacina.

l-m-metoxibenzhidril-piperacina.

233230

5.-

l-o-amiloxibenzhidril-piperacina.

l-(p-metil-, p'-metoxi-)-benzhidrilpiperacina.

l-m-bromobenzhidril-4-(2-hidroxietyl)-piperacina.

l-m-metilbenzhidril-4-(2-hidroxietyl)-piperacina.

10.-

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

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

Madrid a 24 ENE. 1951