

AÑO 1959

Expediente núm.



246941

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por **VEINTE** años, en España

a favor de

LAKE SIDE LABORATORIES, INC.

, de nacionalidad

norteamericana domiciliado en 1707 East North Ave.,

XXXXXX Milwaukee, Wisconsin, E.U.A. XXXX

por:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ACIDO GLICOLICO DE LA 1,4-BIS-(HIDROXIALCOHIL)-PIPERAZINA"

Nº 12627

Agente Sr. ELZABURU

246941

P.- 17.869.-
Nim. 43.994 US. Serials
769.291 and 712340.



246941

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LAKESIDE LABORATORIES, INC., entidad norteamericana, establecida en 1707 East North Ave., Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ACIDO GLICOLICO DE LA 1,4-BIS-(HIDROXIALCOHIL)-PIPERAZINA".

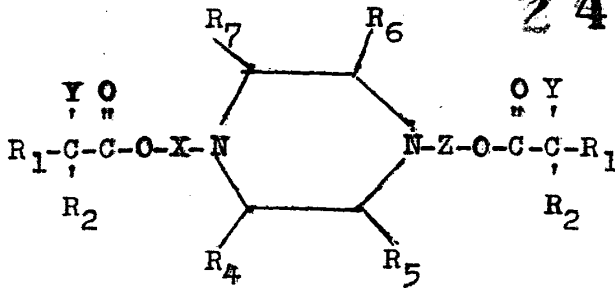
Este invento se refiere a derivados de piperazina. Más en particular, este invento está relacionado con nuevos ésteres de 1,4-bis-(hidroxialquil)piperazinas, métodos de preparación de los mismos y empleo de tales compuestos como psicoterapéuticos.

El término "bis", tal como se utiliza aquí, se pretende que comprenda grupos simétricos y asimétricos del mismo tipo. Así, la 1-(beta-hidroxietil)-4-(beta-hidroxiopropil)-piperazina se considera una 1,4-bis-(hidroxialquil)piperazina.

De acuerdo con el presente invento, se consiguen nuevos compuestos de la fórmula:



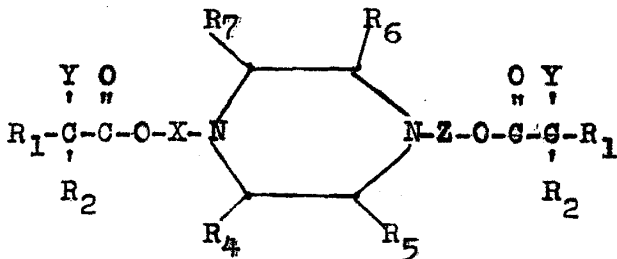
246941



5

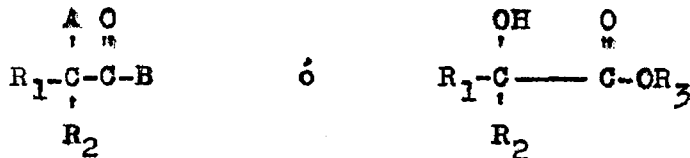
en la que R₁ es fenilo, 2-tienilo, ciclohexilo, clorofenilo, metilfenilo o metoxifenilo, R₂ es fenilo, ciclohexilo, 2-tienilo o ciclopentilo, R₄, R₅, R₆ y R₇ son hidrógeno o grupos alquilo inferiores y, en particular, metilo, Y es hidroxilo, un halógeno como el cloro, bromo o yodo, o un grupo aciloxi como los derivados de ácidos carboxílicos inferiores, como el ácido acético y ácido propiónico, y X y Z son grupos alquilenos inferiores lineales o ramificados que tengan, por lo menos, dos átomos de carbono entre el nitrógeno y el grupo éster y, convenientemente que no tengan más de un total de cinco átomos de carbono en la cadena, así como sales de los mismos por adición de ácido.

15



20

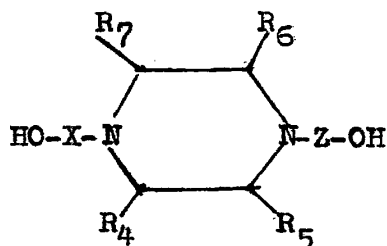
que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula:



25

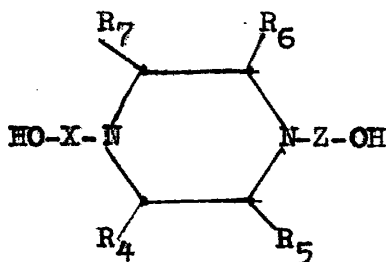
con un compuesto de la fórmula:

246041



en las que, en cada caso, R₁ es un grupo fenilo, 2-tienilo, ciclohexilo, halofenilo, alquilo inferior-fenilo o alcoxifenilo inferior, R₂ es un grupo fenilo, ciclohexilo, 2-tienilo o ciclo-
 5 pentilo, R₃ es un grupo hidrocarbonado, R₄, R₅, R₆ y R₇ son hidrógeno o grupos alquilo inferiores, X y Z son grupos alquile-
 no inferiores, Y es un grupo hidroxilo, halógeno o aciloxilo,
 10 A es un halógeno o grupo aciloxilo y B es un halógeno reactivo.

El invento proporciona además el proceso de preparación de un compuesto de fórmula:

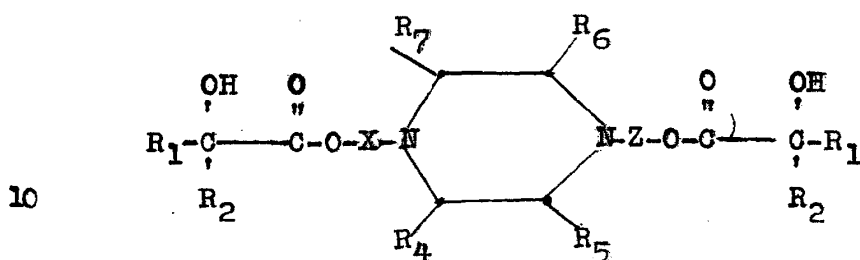
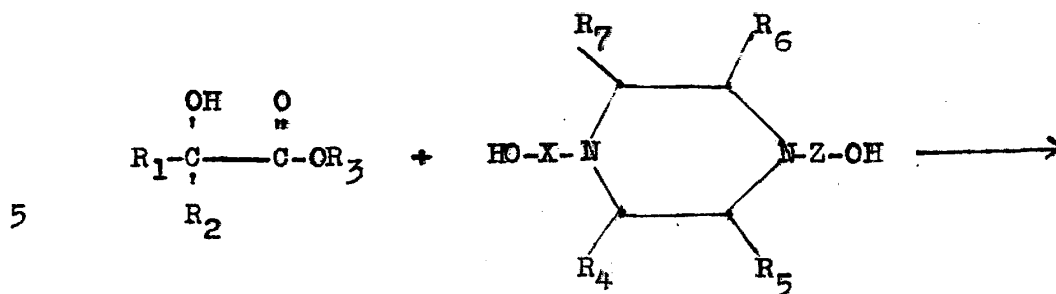


15 en la que X y Z son grupos alquileno inferiores y R₄, R₅, R₆ y R₇ son hidrógeno o grupos alquilo inferiores, cuyo proceso comprende la reacción de la correspondiente piperazina o hidroxialquilo inferior-piperazina 1-mono-sustituída con un óxido de
 20 alquileno que contenga no más de cinco átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula I en la que Y es hidroxilo pueden prepararse convenientemente mediante una reacción de transesterificación, en la que se hace reaccionar un éster de un ácido glicólico dicíclico con una 1,4-bis-(hidroxialquil)piperazi-
 25 na en un disolvente orgánico inerte en presencia de un catalizador alcalino como el sodio o el metóxido de sodio. Esta reacción



puede representarse como sigue:



en la que X, Z, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen el significado anteriormente asignado y R₃ es un grupo hidrocarbonado, y convenientemente un grupo alquilo inferior.

15 Entre los ácidos glicólicos dicíclicos representativos que pueden utilizarse en este proceso en forma de ésteres adecuados se encuentran el ácido bencílico, ácido fenilciclohexilglicólico, ácido fenilciclopentilglicólico, ácido 2-tienilfenilglicólico, ácido dicitclohexilglicólico, ácido metilfenilfenilglicólico y análogos. Generalmente, dichos compuestos se
20 utilizan en el proceso en forma de ésteres de alcoholes inferiores como el metanol, etanol, propanol, etc.

Además de la 1,4-bis(hidroxietyl)-piperazina pueden utilizarse en el proceso otros compuestos relacionados como la 1,4-
25 bis-(2'-hidroxi-2'-metil-etyl)piperazina, 1,4-bis-(hidroxietyl)-2-metil-piperazina, 1-(beta-hidroxietyl)-4-(beta-hidroxi-propil)-piperazina, 1,4-bis-(beta-hidroxietyl)-cis-2,5-dimetil-piperazina, 1,4-bis-(beta-hidroxietyl)-2-metilpiperazina, 1,4-bis-(beta-hidroxi-propil)-2,3,5,6-tetrametil-piperazina, y 1,4-bis-(2'-



-hidroxi-2'-metil-etil)-2-metil-piperazina.

Los disolventes apropiados a utilizar para llevar a cabo la reacción son n-heptano, metilciclohexano y xileno. Generalmente, se utilizan temperaturas elevadas, como por ejemplo la temperatura de reflujo. Separando el alcohol formado como producto secundario en la reacción, se la induce para que sea completa en un tiempo mínimo. Una vez que se ha recogido la cantidad teórica de alcohol, la reacción se considera completa. El producto deseado puede obtenerse convenientemente de la mezcla por los métodos usuales, por ejemplo por destilación fraccionada.

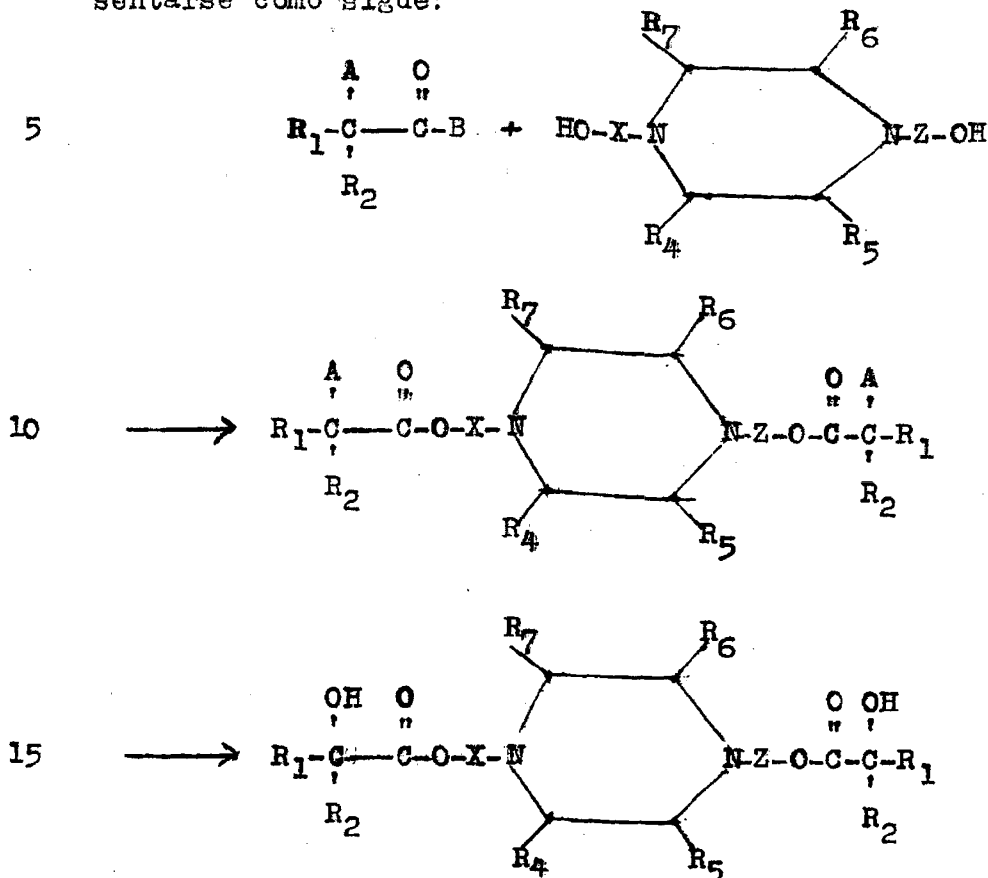
Ejemplos representativos de los compuestos que pueden producirse mediante este proceso son la 1,4-bis-(fenilciclopentilglicoloxi-etil)-piperazina, 1,4-bis-benciloxietil-piperazina, 1,4-bis(2'-metil-2'-benciloxietil)-2-metil-piperazina, 1,4-bis-(fenilciclohexil-glicoloxi-etil)-piperazina, 1,4-bis-(fenil-2-tienil-glicoloxi-etil)-piperazina, 1,4-bis-(2'-metil-2'-benciloxietil)-piperazina, 1,4-bis-(diciclohexil-glicoloxietil)-piperazina, 1,4-bis-(di-2-tienil-glicoloxi-etil)-piperazina, 1,4-bis-(ciclopentilciclohexil-glicoloxi-etil)-piperazina, 1,4-bis-(metilfenil-fenil-glicoloxi-etil)-piperazina, 1-(beta-benciloxietil)-4-(beta-benciloxipropil)-piperazina, 1,4-bis-(beta-benciloxietil)-2,5-cis-dimetilpiperazina, 1,4-bis-(beta-benciloxietil)-2-metil-piperazina, y 1,4-bis-(beta-fenilciclopentilglicoloxi-etil)-2,3,5,6-tetra-metil-piperazina y análogos.

Estos y otros compuestos dentro del alcance y límites del invento pueden obtenerse también por otro procedimiento en el que un halogenuro de alfa-halo- ó aciloxi-acetilo dicíclico apropiado se hace reaccionar con una 1,4-bis-(hidroxialquil)-piperazina formando una 1,4-bis(alfa-halo ó aciloxi-acetoxietilo dicíclico)-piperazina que se hidroliza fácilmente dando la 1,4-bis-(gli-

246941



coloxi-alquilo-dicíclico)-Piperazina. Este proceso puede representarse como sigue:



en la que X, Z, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen el significado anteriormente asignado, A es un halógeno o un grupo aciloxi y B es un halógeno reactivo, convenientemente bromo o cloro. A es convenientemente bromo o cloro o grupos aciloxi de ácidos carboxílicos inferiores como el ácido acético y el ácido propiónico y derivados de los mismos como el ácido benzoico y el ácido fenilacético.

Algunos de los halogenuros de alfa-halo- ó aciloxi-acetilo dicíclicos que pueden emplearse en este proceso son el cloruro de difenilcloroacetilo, el bromuro de fenilciclohexilcloroacetilo, el cloruro de dicitclohexilcloroacetilo, bromuro de ciclopentilciclohexil-bromoacetilo, cloruro de fenil-2-tienilcloroacetilo, cloruro de clorofenil-ciclohexilacetiloxi-acetilo



y cloruro de difenil-fenilacetiloxi-acetilo.

Pueden utilizarse en este proceso las 1,4-bis-(hidroxialquil)-piperazinas anteriormente nombradas.

En la primera fase de este proceso alternativo, los reactivos se ponen en contacto convenientemente en un disolvente orgánico inerte como el tolueno, isopropanol y acetona. Se incluye, generalmente, en la mezcla de reacción un aceptor de ácido como la trietilamina, para eliminar el hidrácido halogenado formado en la reacción. Se emplean generalmente temperaturas elevadas, hasta la temperatura de reflujo, para aumentar la velocidad de reacción y mantener la solubilidad del amino-alcohol. Terminada la reacción, la mezcla puede tratarse de acuerdo con los métodos usuales para obtener la 1,4-bis-(alfa-halo- ó aciloxi-acetoxialquilo dicíclico)-piperazina.

Algunos de los compuestos que se obtienen de acuerdo con este proceso son la 1,4-bis-(difencilcloroacetoxietil)-piperazina, 1,4-bis-(fenilciclohexilcloroacetoxipropil)-piperazina, 1,4-bis-(fenil-2-tienil-cloroacetoxibutil)-piperazina, 1,4-bis-(dicrolohexilbromoacetoxietil)-piperazina, 1,4-bis-(2'-difencilbromoacetoxi-2'-metil-etil)-piperazina, 1,4-bis-[2'-(alfa, alfa-difencil-alfa-acetoxi-acetoxi)-2'-(metil)-etil]-piperazina y análogos.

La hidrólisis de las 1,4-bis-(alfahalo- ó aciloxi-acetoxialquilodicclico)-piperazinas a las correspondientes 1,4-bis-(glicoloxi-alquilo dicíclico)-piperazinas se consigue fácilmente con ácido acuoso, por ejemplo por un ácido mineral acuoso.

Se obtienen sales de todos los nuevos compuestos por adición de ácido, dentro de los límites de este invento, poniendo en contacto la base terciaria con un ácido adecuado, como por ejemplo un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido

246941



clorhídrico o un ácido orgánico como el ácido maleico, ácido fu-
márico, ácido acético o ácido cítrico. Las sales por adición
de ácido de los compuestos de fórmula I, en los que Y es un ha-
lógeno o grupo aciloxi, se forman en ausencia de agua, para evi-
5 tar la hidrólisis de estos grupos a grupo hidroxilo.

Estos compuestos, preferentemente en forma de sales no
tóxicas por adición de ácido, ejercen un efecto psicoterapéuti-
co pronunciado cuando se administra a los animales y al hombre.
Los compuestos compiten con los efectos psicotogénicos produ-
10 cidos por los bencilatos de N-alkuil-3-piperídilo. Algunos de
estos efectos psicotogénicos son los de provocar alucinaciones,
tanto auditivas como visuales, y la creación de un estado es-
quizofrénico en el hombre. Véase la solicitud de patente nú-
mero 247.032. El diclorhidrato de la 1,4-bis-(benciloxietil)-
15 -piperazina es varias veces más potente y de acción más prolon-
gada que el diclorhidrato del bencilato de 4-metil-piperazino-
etilo en pacientes alucinados y beligerantes. Los pacientes
que estuvieran alucinados y fuera del contacto con la realidad
pierden sus alucinaciones y vuelven a comunicarse con el ambien-
20 te después de recibir el diclorhidrato de 1,4-bis-(benciloxietil)-
-piperazina. Experimentan asimismo un sentimiento de relajación
sin hipnosis y un alivio de la ansiedad y desasosiego. El com-
puesto está exento de efectos anticolinérgicos desagradables, co-
mo por ejemplo boca seca, midriasis y adormecimiento.

25 Los compuestos de fórmula I en la que Y es un halógeno o
grupo aciloxi, se hidrolizan cuando se administran a los anima-
les y los grupos representados por Y se convierten en grupos hi-
droxilo.

Los compuestos de este invento se preparan generalmente en
30 formas farmacéuticas apropiadas para la administración a los ani-

246941



males y al hombre. La vía de administración preferida es la oral y para este método se recomienda ordinariamente tabletas y cápsulas. Las dosis unitarias pueden contener de 2,5 a 30 mg. aproximadamente o más y pueden administrarse una o más veces al día o con otros intervalos adecuados según el estado del paciente.

Pueden utilizarse excipientes farmacéuticos apropiados con uno o más de los compuestos activos para obtener un volumen más práctico de la dosis unitaria. Son excipientes sólidos apropiados que pueden emplearse para formar tabletas y cápsulas el azúcar, almidón y talco. Sin embargo, pueden utilizarse también si se desea soportes líquidos. Una tableta típica puede tener la siguiente composición:

		mg.
15	1. Diclorhidrato de 1,4-bis-(benciloxietil)-piperazina	5
	2. Almidón F de EE.UU.	57
	3. Lactosa <i>w</i>	73
	4. Talco <i>e</i>	9
	5. Acido esteárico	6

20 Los polvos 1, 2 y 3 se comprimen, se granulan a continuación, se mezclan con 4 y 5 y se les da forma de tableta.

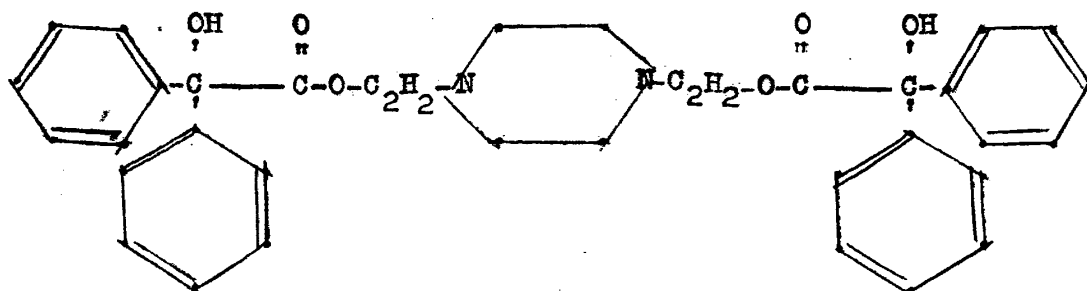
Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de compuestos específicos dentro del alcance de este invento.

EJEMPLO 1

25 1,4-bis-(beta-benciloxietil)-piperazina y diclorhidrato de la misma.

(sigue fórmula)

246941



Una mezcla que contenía 69,6 g. (0,40 moles) de 1,4-di-
 (beta-hidroxietil)-piperazina, 48,4 g. (0,20 moles) de bencila-
 5 to de metilo, 0,8 g. de metóxido de sodio y 500 cc. de n-hep-
 tano se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas, reco-
 giéndose el metanol en un separador de agua Dean-Stark. Dos
 tercios del n-heptano se separaron por destilación una vez com-
 pleta la reacción y el residuo sólido se separó por filtración.
 10 El precipitado se lavó sucesivamente con acetona y agua; rendi-
 miento 56 g. (94%), p.f. 159-161°C.

Anál. Calc. para $C_{36}H_{38}N_2O_6$: N, 4,71

Encontrado: N, 4,83.

El diclorhidrato se preparó a partir de 15,4 g. (0,026 mo-
 15 les) de la base en suspensión en 150 cc. de metanol y tratados
 con 30 cc. de ácido clorhídrico 2,6 N en eter. El sólido se
 aisló por filtración y se lavó con metanol; rendimiento 15,4 g.
 (89%), p.f. 229°C desc.

Anál. calc. para $C_{36}H_{40}Cl_2N_2O_6$: Cl, 10,62; N, 4,19

20

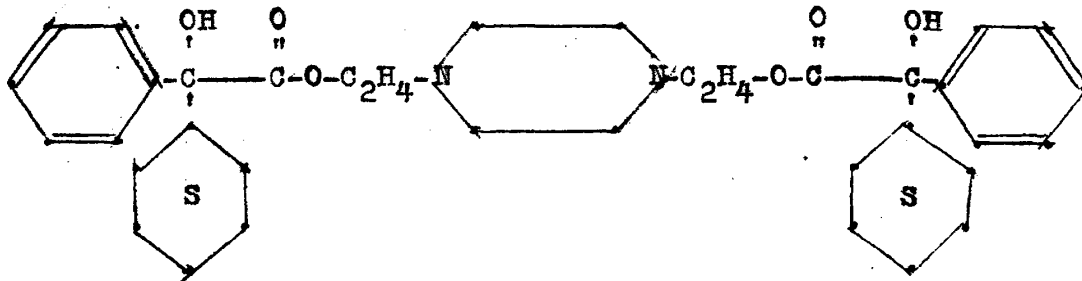
Encontrado : Cl, 10,46; N, 4,14



246941

EJEMPLO 2

1,4-bis-(beta-fenilciclohexilglicoloxietil)-piperazina y su di-
clorhidrato.



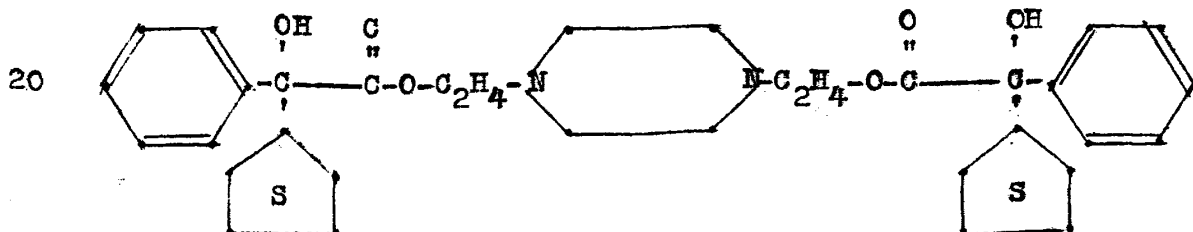
5 A partir de 24,8 g. (0,1 M) de fenilciclohexilglicolato de metilo y 34,8 g. (0,2 M) de 1,4-dihidroxietil-piperazina que se hicieron reaccionar como en el ejemplo 1, se obtuvieron 31,3 g. del ester en forma de aceite de color naranja.

10 El ester básico se convirtió en su diclorhidrato en eter con ácido clorhídrico etéreo; por filtración se obtuvieron 27 g. de sal bruta, p.f. 210-215°C. La sal bruta se puso en suspensión en 250 cc. de alcohol isopropílico caliente, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró; rendimiento 19 g. p.f. 227-229°C desc.

15 Anál. calc. para $C_{36}H_{52}Cl_2N_2O_6$: Cl, 10,43; N, 4,12
Encontrado : Cl, 10,68; N, 4,08

EJEMPLO 3

1,4-bis-(beta-fenilciclopentilglicoloxietil)-piperazina



A partir de 35,0 g. (0,15 moles) de fenilciclopentilglicolato de metilo y 13,05 g. (0,075 moles) de 1,4-bis-hidroxietil-piperazina, que se hicieron reaccionar como en el ejemplo 1,

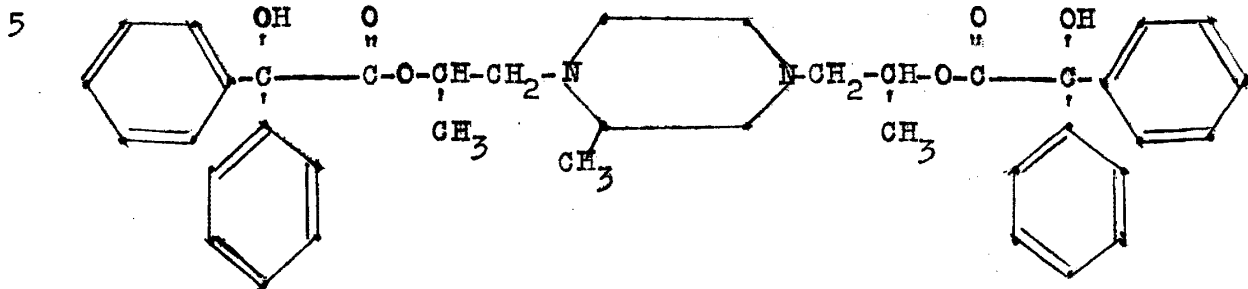
246941



se obtuvieron 13,9 g. de ester básico sólido; p.f. 126-127°C.

EJEMPLO 4

1,4-bis-(2'-metil-2'-benciloxietil)-2-metilpiperazina y su di-
clorhidrato.

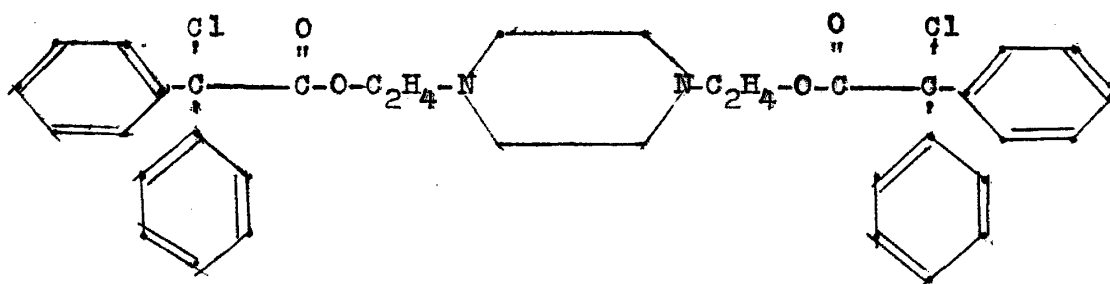


A partir de 43,2 g. (0,20 moles) de 1,4-bis-(beta-hidroxi-
10 propil)-2-metil-piperazina y 48,4 g. (0,20 moles) de bencilato
de metilo, que se hicieron reaccionar como en el ejemplo 1, se
obtuvo el ester básico en forma de aceite insoluble en agua.
El aceite se disolvió en eter anhidro y se convirtió en el di-
clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo; p.f. 131-133°C.

15

EJEMPLO 5

1,4-bis-(beta-difenilcloroacetoxietil)-piperazina y diclorhi-
drato.



20 A 53 g. (0,20 moles) de cloruro de difenilcloroacetilo en
100 cc. de tolueno seco se le añadió una solución caliente de
17 g. (0,10 moles) de 1,4-bis-hidroxiethylpiperazina, 22,2 g.
(0,22 moles) de trietilamina y 300 cc. de tolueno. La mezcla
de reacción se mantuvo inmediatamente por debajo de la tempera-



tura de reflujo para evitar la cristalización del piperazino-
alcohol escasamente soluble. Una vez completa la edición, se
continuó la agitación y el reflujo durante otras dos horas. La
mezcla se filtró a continuación en caliente para separar el clor-
5 hidrato de trietilamina que precipitó durante la reacción. El
filtrado se concentró y el ester básico se obtuvo en forma de
residuo insoluble en agua.

El ester básico se convirtió en el diclorhidrato en ace-
tona con ácido clorhídrico etéreo; rendimiento 73 g. (100%),
10 p.f. 234-235°C desc.

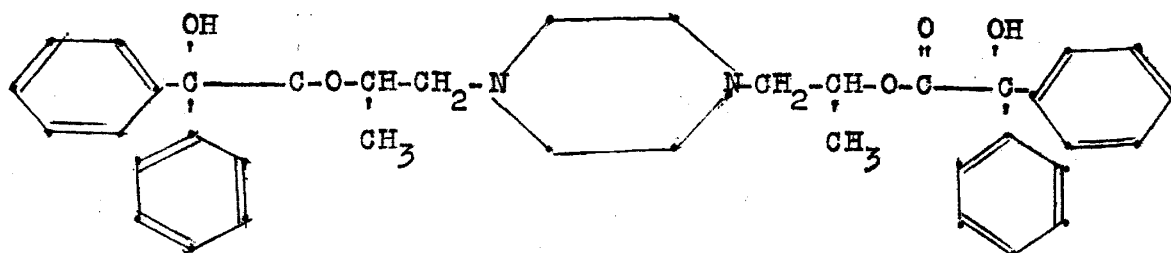
Anál. calc. para $C_{36}H_{38}Cl_4N_2O_4$: N, 3,97; Cl, 20,17

Encontrado : N, 4,09; Cl, 19,47

EJEMPLO 6

1-(beta-benciloxietil)-4-(beta-benciloxipropil)-piperazina

15



Una mezcla formada por 18,8 g. (0,10 moles) de 1-(beta-
hidroxietil)-4-(beta-hidroxipropil)-piperazina, 48,4 g. (0,20
20 moles) de bencilado de metilo, 0,7 g. de metoxi de sodio y 250
cc. de n-heptano s-e reflujo hasta que se recogieron 12 cc. de
metanol. El catalizador se separó por filtración. El filtra-
do se lavó con 100 cc. de agua, se secó sobre carbonato potási-
co y se concentró a sequedad en vacío. El residuo pesó 60 g.
25 (99%). Se disolvió en 500 cc. de metanol y se aciduló a pH 3
con ácido clorhídrico etéreo. El sólido se obtuvo por filtra-
ción; rendimiento 39 g. (58%), p.f. 227°C desc.

246941



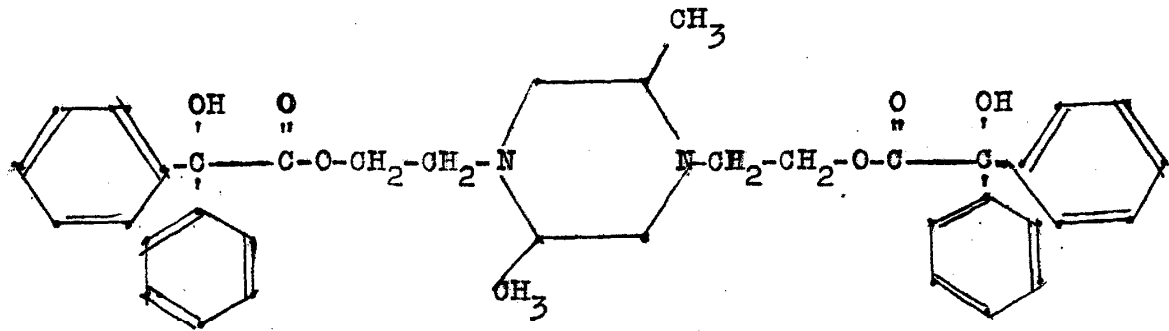
Anál. calc. para $C_{37}H_{42}Cl_2N_2O_6$: N, 4,11; Cl, 10,40

Encontrado : N, 3,98; Cl, 10,47

EJEMPLO 7

Diclorhidrato de 1,4-bis-(beta-benciloxietil)-2,5-cis-dimetil-
piperazina

5



10

Una mezcla formada por 20,2 g. (0,10 moles) de 1,4-bis-(beta-hidroxi-etil)-2,5-cis-dimetilpiperazina, 48,4 g. (0,20 moles) de bencilato de metilo, 0,4 g. de metóxido de sodio y 250 cc. de n-heptano se reflujo hasta que se recogieron 12 cc. de metanol. El catalizador se separó por filtración. El filtrado se lavó con 100 cc. de agua, se secó sobre carbonato potásico y se concentró a sequedad en vacío. El residuo pesó 62 g. (100%). Se disolvió en 500 cc. de acetona y se aciduló a pH 3 con ácido clorhídrico etéreo. El sólido se separó por filtración; rendimiento 55,2 g. (79,5%), p.f. 217-218°C desc.

15

20

Anál. calc. para $C_{38}H_{44}Cl_2N_2O_6$: N, 4,02; Cl, 10,19

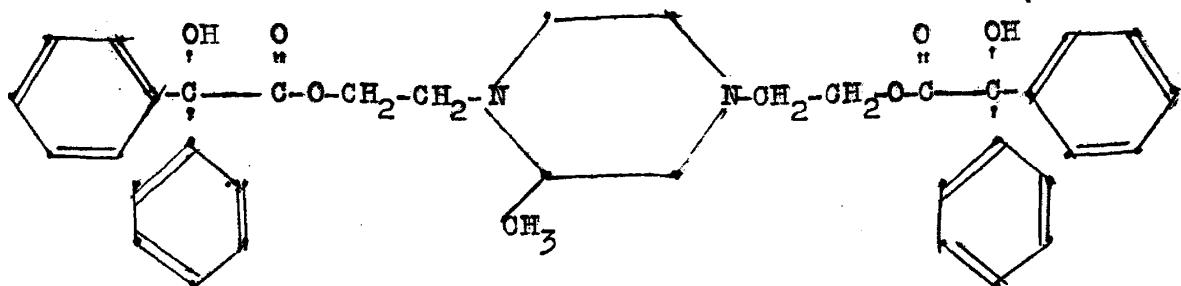
Encontrado : N, 4,19; Cl, 10,59

EJEMPLO 8

Diclorhidrato de 1,4-bis-(beta-benciloxietil)-2-metilpiperazina

(sigue fórmula)

246941



5 Una mezcla formada por 18,8 g. (0,10 moles) de 1,4-bis-
 (beta-hidroxietyl)-2-metil-piperazina, 48,4 g. (0,20 moles) de
 bencilato de metilo, 0,5 g. de metóxido de sodio y 250 cc. de
 n-heptano se calentó a reflujo y se recogió el metanol produci-
 do en la reacción. El catalizador se separó por filtración.
 El filtrado se lavó con 200 cc. de agua, se secó sobre carbo-
 10 nato potásico y se concentró a sequedad en vacío. El residuo
 se lavó con acetona; rendimiento 46 g. (76%), p.f. 139-140°C
 desc.

Anál. calc. para $C_{37}H_{40}N_2O_6$: N, 4,60

Encontrado : N, 4,55

15 Una suspensión de 20,3 g. (0,033 moles) de base libre en
 450 cc. de metanol se aciduló a pH 3 con ácido clorhídrico eté-
 reo. El sólido se separó por filtración; rendimiento 20,6 g.
 (92%), p.f. 228-229°C desc.

Anál. calc. para $C_{37}H_{42}Cl_2N_2O_6$: N, 4,11; Cl, 10,40

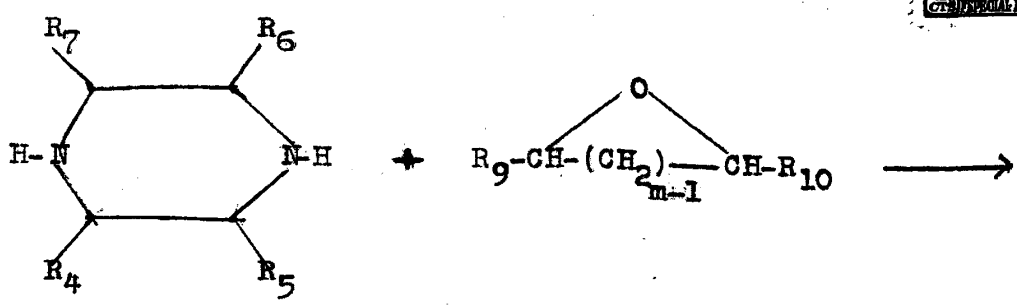
Encontrado : N, 4,15; Cl, 10,39

20

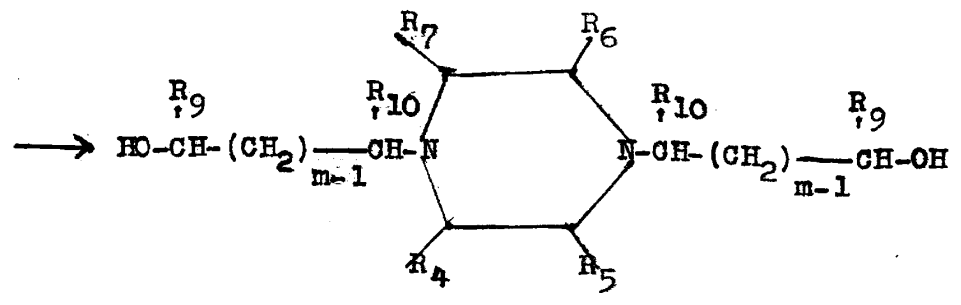
EJEMPLO 9

Diclorhidrato de 1,4-bis-(beta-fenilciclopentilglicoloxietil)-
 piperazina.

(sigue fórmula)



5



en la que R_4, R_5, R_6 y R_7 tienen el significado indicado anteriormente, R_9 y R_{10} son hidrógeno o grupos alquilo inferior, m es un número entero positivo de 1 a 2 y el óxido de alquileo inferior contiene convenientemente no más de 5 átomos de carbono en total.

Además de la piperazina, pueden utilizarse en la reacción piperazinas sustituidas en el núcleo como la 2-metilpiperazina, 2,5-cis-dimetilpiperazina y 2,3,5,6-cis-tetraetil-piperazina.

Algunos de los óxidos de alquileo inferior que pueden utilizarse en el proceso son el óxido de etileno, óxido de 1,3-propileno, óxido de 1,2-propileno, óxido de 2,3-butileno y óxido de 1,3-butileno.

La reacción se lleva a cabo fácilmente combinando los reactivos en un disolvente orgánico apropiado, como por ejemplo un alcohol inferior y, particularmente metanol. La reacción se efectúa convenientemente empleando aproximadamente un mol de piperazina y dos moles de óxido de alquileo inferior.

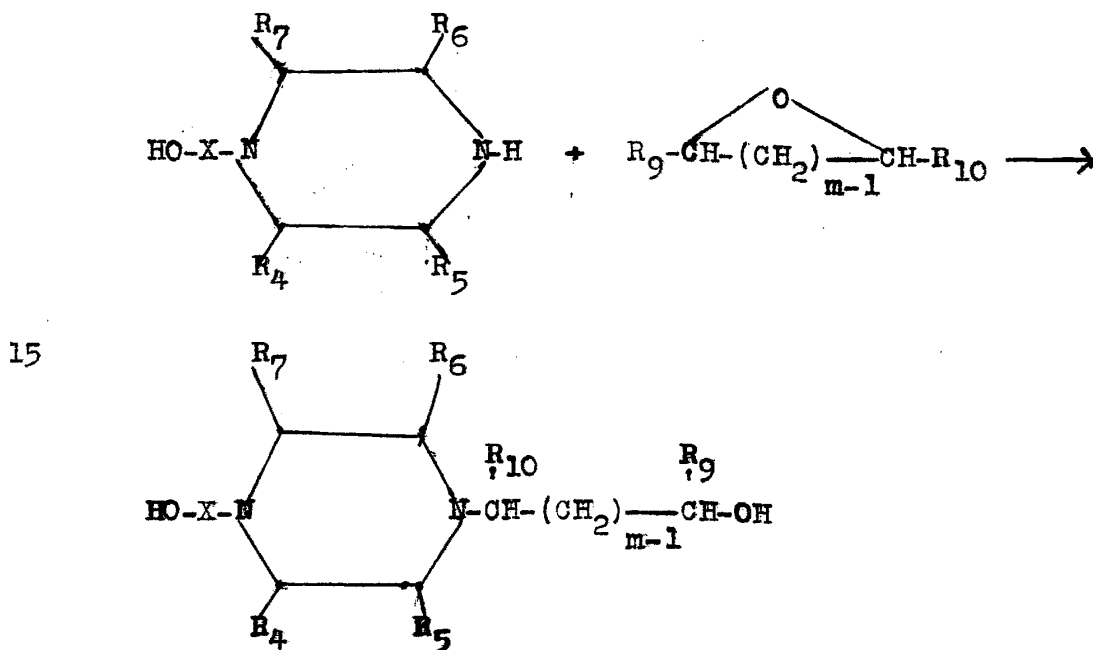
La reacción tiene lugar a temperatura ambiente, aunque la mezcla puede calentarse débilmente para aumentar la velocidad de



reacción. Una vez terminada la reacción, el producto puede recuperarse por destilación fraccionada.

Ejemplos representativos de las 1,4-bis-(hidroxialquil)-piperazinas que pueden obtenerse de este modo son la 1,4-bis-(beta-hidroxietil)-cis-2,5-dimetil-piperazina, 1,4-bis-(beta-hidroxipropil)-piperazina y 1,4-bis-(gamma-hidroxibutil)-piperazina.

Las 1,4-bis-(hidroxialquil)-piperazinas asimétricas se obtienen de una manera análoga haciendo reaccionar una hidroxialquil-piperazina 1-mono-sustituída con un óxido de alquile-
10 no inferior de acuerdo con el esquema;



en la que X, m, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉ y R₁₀ tienen el significado
20 asignado anteriormente.

Esta reacción puede efectuarse fácilmente aproximadamente con cantidades equimoleculares de productos reaccionantes, empleando las condiciones que acaban de describirse para la producción de 1,4-bis-(hidroxialquil)-piperazinas simétricas.

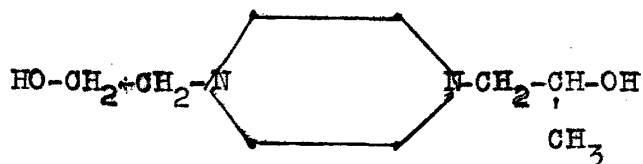
25 Los siguientes ejemplos aclaran estos procesos:



246941

EJEMPLO 10

1-(beta-hidroxietil)-4-(beta-hidroxipropil)-piperazina



A una solución a reflujo formada por 65 g. (0,5 moles)
 5 de beta-hidroxietil-piperazina y 250 cc. de metanol se le añadi-
 eron gota a gota 29 g. (0,5 moles) de óxido de 1,2-propileno.
 La solución se dejó estar a temperatura ambiente durante la no-
 che. El disolvente se separó por destilación en vacío y el pro-
 ducto se recogió por destilación, p.e. 116-118°C (0,2 mm.), ren-
 10 dimiento 87,6 g. (93%) N_{25}^D 1,4970.

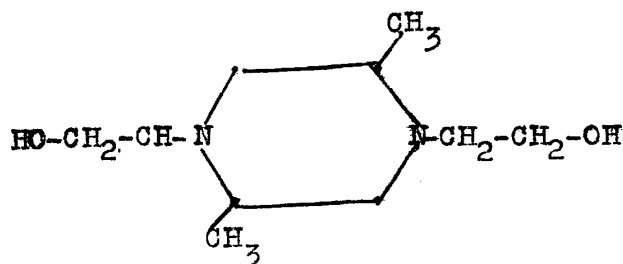
Anál. calc. para $C_9H_{20}N_2O_2$: N, 14,88

Encontrado : N, 15,21

EJEMPLO 11

1,4-bis-(beta-hidroxietil)-cis-2,5-dimetil-piperazina

15



A una solución formada por 50,2 g. (0,44 moles) de cis-
 2,5-dimetil-piperazina y 440 cc. de metanol se le añadieron go-
 20 ta a gota 39 g. (0,88 moles) de óxido de etileno en 50 cc. de
 tolueno. La temperatura de la solución ascendió a 49°C. La
 solución se dejó estar durante la noche a temperatura ambiente.
 El disolvente se destiló en vacío y el producto se recogió por
 destilación, p.e. 138-140°C (1,1 mm.), rendimiento 66,9 g. (75%),

N_D²⁵ 1,5001.

246341

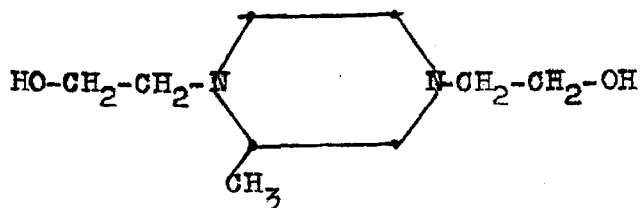


Anál. calc. para C₁₀H₂₂N₂O₂ : N, 13,84

Encontrado : N, 13,48

EJEMPLO 12

5 1,4-bis-(beta-hidroxietil)-2-metil-piperazina



A una solución formada por 75 g (0,75 moles) de 2-metil-
piperazina y 750 cc. de metanol se le añadieron gota a gota 66 g.
10 (1,5 moles) de óxido de etileno en 150 cc. de tolueno. La tem-
peratura de la solución ascendió a 50°C. La solución se dejó
estar durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente
se separó por destilación a vacío y el producto se obtuvo por
destilación, p.e. 142-145°C (0,4 mm.), rendimiento 95,5 g.
15 (67,7%), N_D²⁵ 1,5062.

Anál. calc. para C₉H₂₀N₂O₂ : N, 14,88

Encontrado: N, 14,84

Pueden realizarse diferentes cambios y modificaciones del
invento y en la extensión en que dichas variaciones respondan
20 al espíritu de este invento, se pretende que se hallen inclui-
das dentro de los límites de las reivindicaciones adjuntas.

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en los Es-
tados Unidos de América, el 31 de Enero de 1958, bajo el Número
712.340 y 24 de Octubre de 1958, bajo el Número 769.291, se aco-
25 ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley so-
bre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se Presentan
para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son

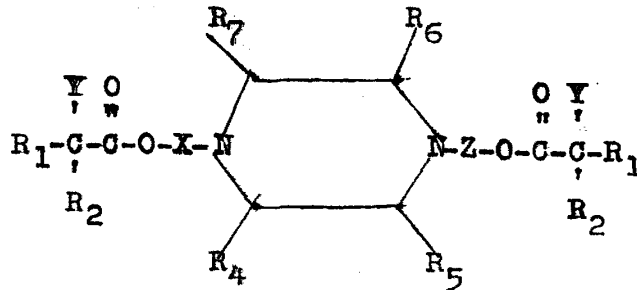


20

los siguientes:

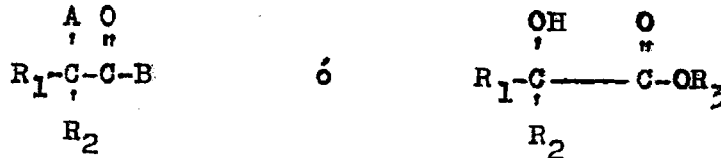
1°. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula:

5



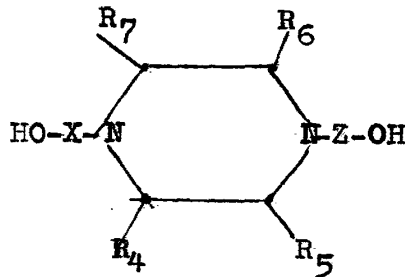
que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula:

10



con un compuesto de la fórmula:

15



20

en las que, en cada caso, R₁ es un grupo fenilo, 2-tienilo, ciclohexilo, halofenilo, alquilfenilo inferior o alcoxifenilo inferior, R₂ es un grupo fenilo, ciclohexilo, 2-tienilo o ciclo-

pentilo, R₃ es un grupo hidrocarbonado, R₄, R₅, R₆ y R₇ son hidrógenos o grupos alquilo inferiores, X y Z son grupos alquile-

no inferiores, Y es un grupo hidroxilo, halógeno o aciloxilo, A es un galógeno o grupo aciloxilo y B es un halógeno reactivo.

25

2°. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la fase de hidrolizar el producto de reacción formando el hidroxí-derivado cuando Y sea un halógeno o grupo aciloxilo.

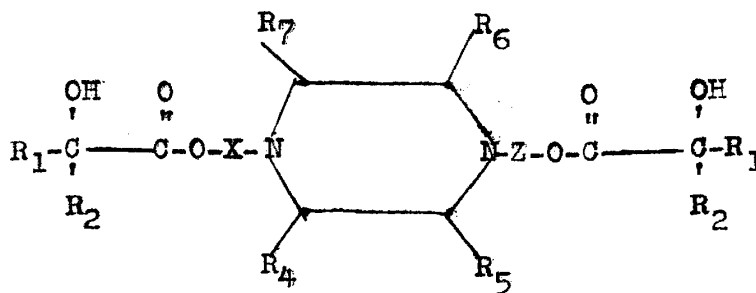
3°. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fór-

246941



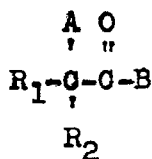
mula:

5

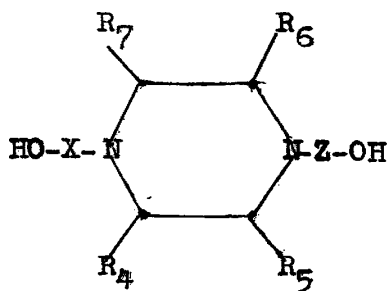


que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula:

10

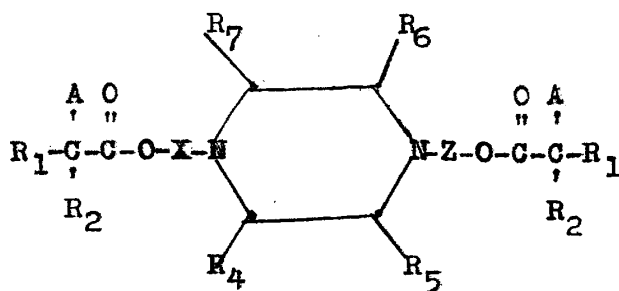


con un compuesto de la fórmula:



15 produciendo un compuesto de la fórmula:

20



y la hidrólisis de dicho compuesto formando el hidroxido-derivado en el que, en cada caso, R₁ es un grupo fenilo, 2-tienilo, ciclohexilo, halofenilo, alquilfenilo inferior o alcoxilfenilo inferior, R₂ es un grupo fenilo, ciclohexilo, 2-tienilo o ciclopentilo, X y Z son grupos alquilenos inferiores, R₄, R₅, R₆ y R₇ son hidrógeno o grupos alquilo inferior, A es un halógeno y grupos aciloxi-

246941 28



-bis-(beta-benciloxietil)-piperazina.

7°. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el producto se hace reaccionar con ácido clorhídrico formando el diclorhidrato de 1,4-bis-(beta-benciloxietil)-piperazina.

8°. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, que comprende la reacción de la 1,4-dihidroxietil-piperazina con fenilciclohexilglicolato de metilo, formando 1,4-bis-(beta-fenilciclohexilglicoloxietil)-piperazina.

9°. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el producto se hace reaccionar con ácido clorhídrico formando el diclorhidrato de la 1,4-bis-(beta-fenilciclohexilglicoloxietil)-piperazina.

10°. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, que comprende la reacción de la 1,4-bis-hidroxietil-piperazina con fenilciclopentil-glicolato de metilo, formando la 1,4-bis-(beta-fenilciclopentilglicoloxietil)-piperazina.

11°. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, que comprende la reacción de la 1,4-bis-(beta-hidroxipropil)-2-metil-piperazina con bencilato de metilo, formando la 1,4-bis-(2'-metil-2'-benciloxietil)-2-metilpiperazina.

12°. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el producto se hace reaccionar con ácido clorhídrico formando el diclorhidrato de la 1,4-bis-(2'-metil-2'-benciloxietil)-2-metilpiperazina.

13°. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3, que comprende la reacción de la 1,4-bis-hi-

246941²⁶



droxietilpiperazina con cloruro de difenilcloroacetilo, formando la 1,4-bis-(beta-difenilcloroacetoxietil)-piperazina.

14°. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el producto se hace reaccionar con ácido clorhídrico formando el diclorhidrato de 1,4-bis-(beta-difenilcloroacetoxietil)-piperazina.

15°. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, que comprende la reacción de la 1-(beta-hidroxi-etil)-4-(beta-hidroxipropil)-piperazina con bencilato de metilo, formando la 1-(beta-benciloxietil)-4-(beta-benciloxipropil)-piperazina.

16°. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, que comprende la reacción de la 1,4-bis-(beta-hidroxi-etil)-2,5-cis-dimetil-piperazina con bencilato de metilo, formando la 1,4-bis-(beta-benciloxietil)-2,5-cis-dimetilpiperazina.

17°. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, que comprende la reacción de la 1,4-bis-(beta-hidroxi-etil)-2-metil-piperazina con bencilato de metilo, formando la 1,4-bis-(beta-benciloxietil)-2-metil-piperazina.

18°. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, que comprende la reacción de la 1,4-bis-(beta-hidroxi-etil)-piperazina con fenilciclopentilglicolato de metilo formando la 1,4-bis-(beta-fenilciclopentilglicoloxietil)-piperazina.

19°. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el producto se mezcla con un excipiente farmacéutico.

20°. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el excipiente farmacéutico es sólido y a la mezcla



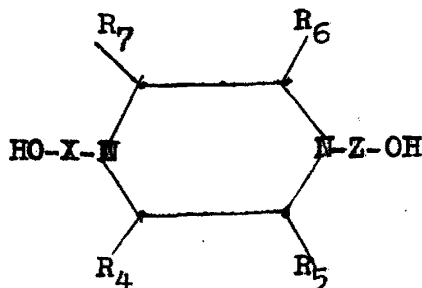
26 F

246941

se le da forma de tableta.

21°. Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:

5

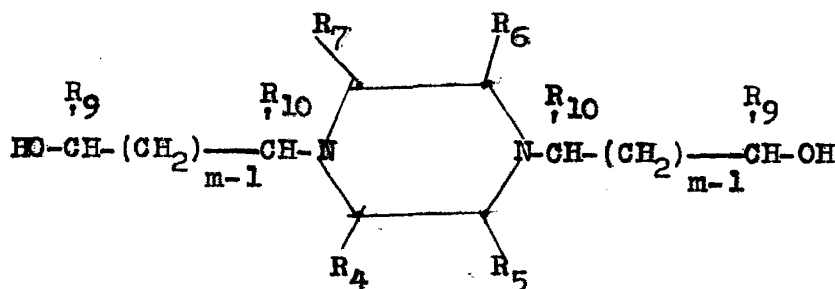


10

en la que X y Z son grupos alquileo inferiores y R₄, R₅, R₆ y R₇ son hidrógeno o grupos alquilo inferiores, cuyo procedimiento comprende la reacción de una piperazina o de una hidroxilalquilo inferior-piperazina 1-monosustituída con un óxido de alquileo que contenga no más de 5 átomos de carbono.

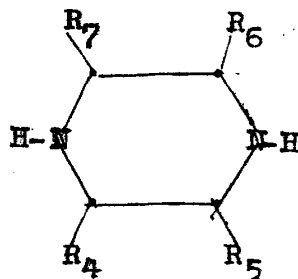
22°. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula:

15

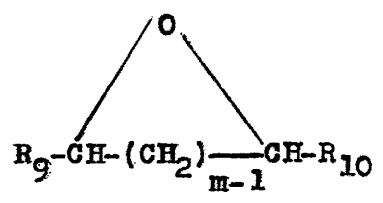


20

que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula:

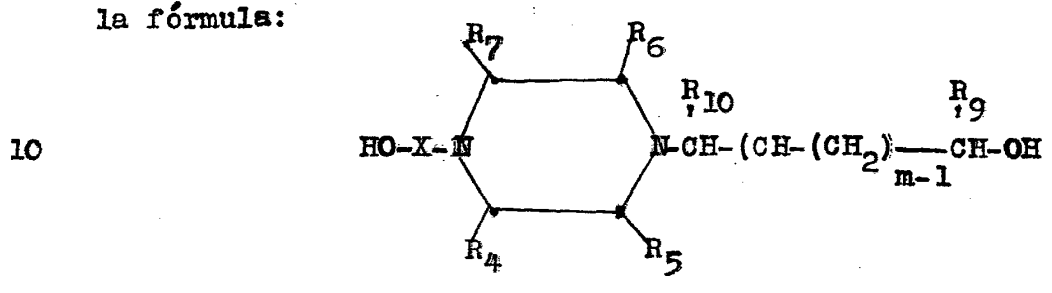


con un compuesto de la fórmula:

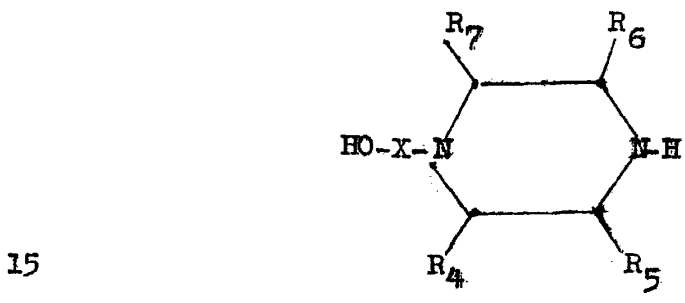


en la que m es un número entero positivo de 1 a 2, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉ y R₁₀ son hidrógeno o grupos alquilo inferior y el óxido de alquileo inferior no contiene más de un total de 5 átomos de carbono.

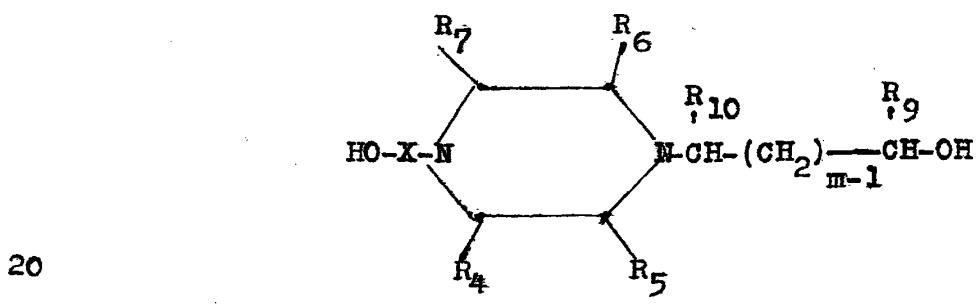
23º. El procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula:



que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula:



con un compuesto de la fórmula:



en la que X es un grupo alquileo inferior, m es un número entero positivo de 1 a 2, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉ y R₁₀ son hidrógeno o

246941^{26 FEB}



grupos alquilo inferior y el óxido de alquileo inferior no contiene más de un total de 5 átomos de carbono.

24º. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 ó 23, que comprende la reacción de piperazina con óxido de etileno, óxido de 1,2-propileno u óxido de 1,3-propileno.

25º. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 ó 23, que comprende la reacción de óxido de etileno con cis-2,5-dimetilpiperazina o 2-metilpiperazina.

26º. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 14, que comprende la reacción de 1-(beta-hidroxi-etil)-piperazina con óxido de 1,2-propileno.

27º. Un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido glicólico de la 1,4-bis-(hidroxialcohol)-piperazina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

26 FEB 1959
P. A.
[Handwritten signature]