

251699

R - 18.667

Case A 129
Rehecha I

19 NOV. 1959



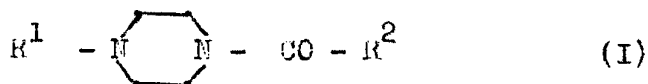
251699

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en
ESPAÑA
por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE PIPERAZINA".

La presente invención se refiere a compuestos de piperazina y a su preparación.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general (I) y, cuando dichos compuestos son básicos, sus sales por adición de ácido, son activos contra Dictyocaulus filaria en cobayos



En esta fórmula:

R^1 es un grupo alquilo y es normal o ramificado, y preferiblemente un grupo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o

25 16 99

19



un grupo alcoxi carbonilo, en el que el grupo alcoxi es normal o ramificado y preferiblemente tiene de 1 a 5 átomos de carbono; y

R^2 es un grupo haloalquilo normal o ramificado, que tiene preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono.

5 Por consiguiente, la presente invención, en un aspecto proporciona compuestos de la fórmula (I) y, cuando dichos compuestos son básicos, sales por adición de ácido de los mismos.

El compuesto preferido de la presente invención es N-3-cloropropionil-N'-metil-piperazina.

10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por cualquier procedimiento sintético conocido. Se preparan convenientemente por la acilación de una N-alquil- o N-alcoxi-carbonil-piperazina, por ejemplo, con un cloruro o anhídrido de ácido apropiado. La reacción puede realizarse en un disolvente, por ejemplo, acetona o benceno, preferiblemente en presencia
15 de un agente fijador de ácido, por ejemplo una sal alcalina tal como carbonato sódico o un exceso de la misma N-alquil- o N-alcoxi carbonilpiperazina. Es preferible aislar los compuestos de la presente invención que tengan R^1 como un grupo
20 alquilo, en forma de sales por adición de ácido, por ejemplo, como clorhidratos, mejor que en forma de las bases libres.

La presente invención en otro aspecto, por tanto, proporciona el método arriba descrito de preparación de los compuestos de la presente invención.

25 Los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma de preparaciones farmacéuticas obtenidas por cualquiera de los métodos bien conocidos en farmacia.

Para administración oral, los polvos finos o gránulos de los compuestos pueden contener diluyentes y agentes dispersantes y tensioactivos y pueden presentarse en una solución
30

25 16 99 19



5 acuosa o en un jarabe; en cápsulas o en "sellos" en estado seco o en una suspensión no-acuosa, en cuyo caso puede incluirse un agente de suspensión; en tabletas, en cuyo caso pueden agregarse aglutinantes y lubricantes; o en una suspensión en agua o un jarabe o un aceite, o una emulsión agua en aceite, en cuyo caso pueden agregarse agentes saporíferos, conservadores, suspensores, espesantes y caulsificantes. Los gránulos o las tabletas pueden llevar un revestimiento.

10 Para administración parenteral, los compuestos pueden presentarse en soluciones de inyección acuosas o no-acuosas, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, agentes bacteriostáticos, agentes que solubilizan un compuesto relativamente insoluble, y solutos que hacen los compuestos isotónicos con la sangre; en suspensiones acuosas o no-acuosas, en cuyo caso pueden incluirse también agentes de suspensión y agentes espesantes. Pueden prepararse soluciones de inyección extemporáneas a partir de píldoras, gránulos o tabletas estériles que pueden contener diluyentes, agentes de dispersión y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes.

20 Los compuestos en cuestión pueden presentarse también, para uso externo, en forma de ungüentos por incorporación en una sustancia grasa o miscible con agua, o en cremas por incorporación en agua o en un aceite, en cuyo caso puede incluirse un agente emulsificante.

25 Así, pues, la presente invención en otros aspectos adicionales proporciona preparaciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo un compuesto de la presente invención junto con un vehículo adecuado para el mismo, y los métodos para la obtención de dichas preparaciones.

30 La invención se describirá ahora con referencia a los



25 13

siguientes ejemplos, en los que todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

EJEMPLO 1

5 Se agrega gota a gota cloruro de 3-cloropropionilo (12,7 gr.) sobre una mezcla agitada y enfriada de carbonato sódico anhidro (10,6 gr.) y N-metilpiperazina (10 gr.) en acetona seca (150 ml.) La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y se filtra. El filtrado se evapora a pequeño volumen bajo presión reducida y se añade exceso de una solución
10 etérea de ácido clorhídrico. Se evapora el disolvente y el residuo gomoso se recrystaliza de etanol para dar clorhidrato de N-3-cloropropionil-N'-metilpiperazina en forma de placas pequeñas incoloras que funden a 190° con efervescencia.

EJEMPLO 2

15 Se prepara N-3-cloropropionil-N'-etoxicarbonilpiperazina por el método del Ejemplo 1 a partir de N-etoxi carbonilpiperazina, y se destila a 164-166° a 0,5 mm.

EJEMPLO 3

20 Una solución de N-etoxicarbonilpiperazina (31,6 gr.) en benceno (100 ml.) se trata por porciones, agitando, con una solución de cloruro de 2-cloropropionilo (12,7 gr.) en benceno (25 ml.), produciéndose una reacción espontánea con separación de cristales. La mezcla de reacción se calienta luego a reflujo durante 2 horas, se enfría y se filtra del clorhidrato de
25 N-etoxicarbonilpiperazina. El filtrado se evapora y destila N-2-cloropropionil-N'-etoxicarbonilpiperazina que hierve a 152-154° a 0,8 mm. y cristaliza lentamente al enfriar.

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña el 19 de Enero de 1959, con el núm. 1959/59 y el 11 de
30 Agosto de 1959, núm. 27.497/59, se acoge a los beneficios del

25 18 99



artículo 51 del vigente Estatuto sobre 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, por VEINTE años, son los siguientes:

1.º - Un método para la preparación de un compuesto de fórmula



en la que R^1 es un grupo alquilo normal o ramificado y tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo alcoxi carbonilo en el que el grupo alcoxi es normal o ramificado y tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y R^2 es un grupo haloalquilo normal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y sales por adición de ácido del mismo, cuando dicho compuesto es básico, caracterizado porque comprende la acilación de una N-alquil- o N-alcoxi carbonil-piperazina.

2.º - Un método según se reivindica en la reivindicación 1 que comprende la reacción de una N-alquil- o N-alcoxicarbonilpiperazina con un cloruro de ácido.

3.º - Un método para la obtención de una preparación farmacéutica que comprende la inclusión de un compuesto según se define en la reivindicación 1 en un vehículo adecuado para el mismo.

4.º - Un método para la preparación de compuestos de pi-

25 16 99

19



perazina.

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

Esta Memoria consta de seis hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

19 NOV. 1959

P. A.

Alberto de Herrera
P. A.