

19216
PD - 853



255203

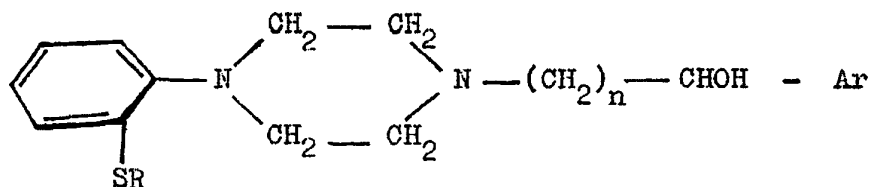
255203

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE PIPE-
RAZINA".

Este invento se refiere a nuevos compuestos piperazínicos y a métodos para obtener los mismos. Más particularmente, el invento se refiere a bases piperazínicas N,N'-disustituidas y a sus sales por adición de ácido, que pueden ser representadas en su forma de base libre por la fórmula estructural



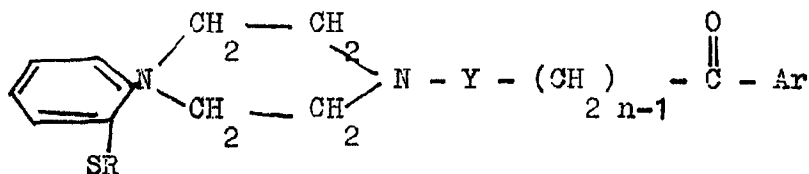
donde R representa un radical hidrocarbonado alifático que tenga menos de 4 átomos de carbono, tal como un radical me-



255203

tilo, etilo, propilo, isopropilo o alilo, n es 2 ó 3 y el grupo Ar es un radical aromático, tal como un radical fenilo, alquifenilo inferior, alcoxifenilo inferior o clorofenilo. En los casos en que Ar es un radical renilo sustituido, pueden estar presentes uno o más de los sustituyentes indicados. Por ejemplo, uno de los casos particulares preferentes de este invento comprende aquellos compuestos en que Ar es un radical 3,4-dimetoxifenilo. El término alcoxifenilo inferior incluye, por tanto, no sólo radicales monoalcoxifenilo tales como 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo y 4-metoxifenilo, sino también radicales polialcoxifenilo tales como 3,4-dimetoxifenilo. En los casos en que Ar es un radical alquifenilo inferior o alcoxifenilo inferior, cada uno de los grupos alcohol o alcoxi contiene preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono.

De acuerdo con el invento, los productos pueden producirse reduciendo compuestos que tengan la fórmula estructural



donde R, n y Ar son como se definieron antes e Y representa un grupo carbonilo o metileno; con lo cual el grupo carbonilo adyacente al radical Ar se reduce a grupo hidroximetileno. En los casos en que Y representa un grupo carbonilo y hay presente una estructura de amida, el procedimiento transcurre con reducción de este grupo también.

Uno de los métodos preferentes para llevar a cabo esta reducción es con el uso de un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de litio y aluminio. Con este agente reductor, la reducción se lleva a cabo preferentemente en un disol

255203



5 vente etéreo, no hidroxilado y anhidro, tal como éter dietí-
lico, éter diisopropílico, éter dibutílico, dioxano, tetra-
hidrofurano, éter dimetílico del etilen-glicol o éter dietí-
lico del etilen-glicol. Tales disolventes pueden ser usados
10 individualmente o en mezclas entre sí o con otros disolventes
no hidroxilados, tales como benceno, tolueno o xileno. No es
preciso que la cantidad de disolvente usado disuelva todo el
hidruro de litio y aluminio, pero los mejores resultados se
obtienen si se usa disolvente suficiente para disolver todo
15 el material orgánico de partida. El material orgánico de par-
tida puede ser empleado en forma purificada aunque, como más
tarde se indica, a menudo lo más conveniente es usarlo sin
aislarlo de la solución en que se prepara. La temperatura de
la reacción no es particularmente crítica y se obtienen bue-
20 nos rendimientos realizando la reducción entre la temperatu-
ra ambiente y 120°C, aunque se obtienen también resultados
satisfactorios algo por fuera de esta zona. El organometálico
intermedio formado en la mezcla de reacción se descompone hi-
drolíticamente y el producto deseado se aísla o bien como ba-
25 se libre o bien como una sal de adición de ácido. La descom-
posición hidrolítica puede llevarse a cabo con agua o con un
medio acuoso ácido o básico. Es preferible el uso de un medio
acuoso básico.

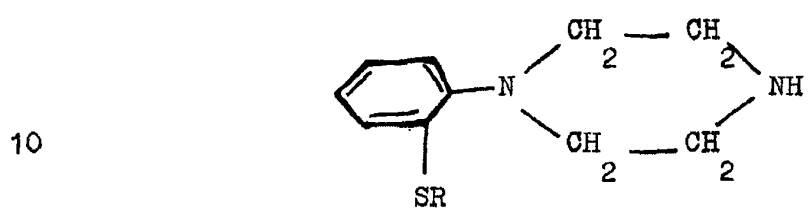
En el procedimiento de este invento pueden usarse
25 también otros agentes reductores y otros métodos de reducción.
Por ejemplo, en los casos en que Y representa un radical me-
tileno, puede llevarse a cabo la reducción con hidruro de bo-
ro y sodio o (cuando R es un grupo alcoholo inferior) por re-
ducción catalítica a presión de 1 a 5 atmósferas en presencia
30 de un catalizador de platino o paladio a temperatura ambiente.



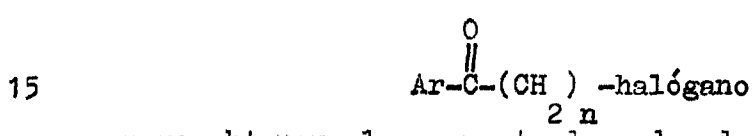
255203

Si se desea, puede realizarse una reducci3n escalonada de los grupos reducibles.

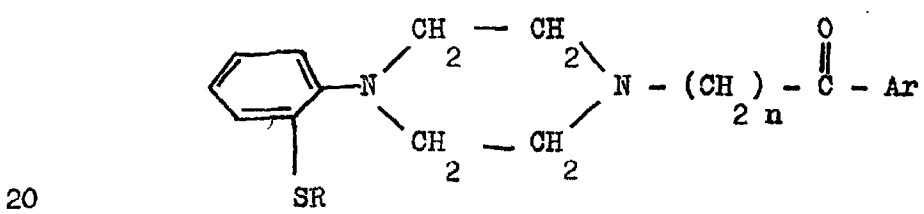
Las sustancias qu3micas en que Y representa un radical metileno que se usan como materiales de partida en el procedimiento de este invento pueden ser preparadas por reacci3n de una l-o-tiofenilpiperazina con un sustituyente hidrocarbonado en el azufre, de f3rmula



(obtenible seg3n los m3todos de EE.UU. 2.836.594 y 2.836.595) con una w-halofenona de f3rmula



para obtener el compuesto deseado, de f3rmula



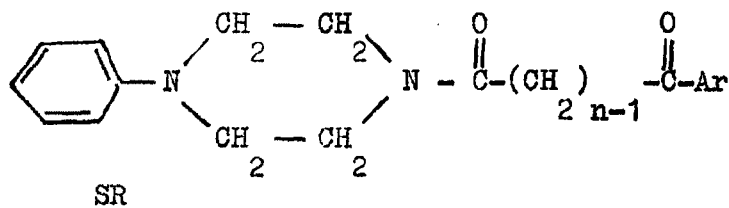
donde R, n y Ar son como se definieron antes. Los materiales de partida en que Y representa un radical carbonilo pueden ser preparados por reacci3n de una l-o-tiofenilpiperazina con un sustituyente hidrocarbonado en el azufre con un 3cido arilalcanoico de f3rmula



o con un derivado suyo reactivo, tal como el correspondiente 3ter, haluro de 3cido, anh3drido de 3cido o anh3drido de 3cido mixto para obtener el compuesto deseado, de f3rmula

30

255203



5 donde R, n y Ar son como se definió antes. Este método es especialmente adecuado para los casos en que n es 3.

En las aplicaciones de este invento, las nuevas piperazinas N,N'-disustituidas pueden ser empleadas como bases libres o en forma de sales no tóxicas de adición de ácido formadas por la reacción de las bases libres con cualquier 10 de una variedad de ácidos inorgánicos y orgánicos. Entre tales ácidos están los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, acético, benzoico, cítrico, maleico, málico, glucónico, ascórbico y otros relacionados.

15 Los compuestos del invento son agentes farmacológicos valiosos. Son altamente activos como depresores del sistema nervioso central y son de particular valor en el tratamiento de estados de inquietud o hiper-excitabilidad. Estos compuestos son activos por vía oral y están relativamente 20 libres de efectos secundarios indeseables.

El descubrimiento está ilustrado, pero no limitado, por los siguientes ejemplos:

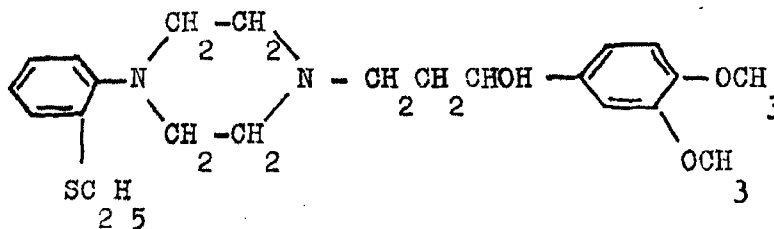
Ejemplo 1:

25 Se calienta a reflujo con agitación durante 17 horas una solución de 89 g de 1-o-etil-tiofenilpiperazina y 55 g de 3-bromo-3', 4'-dimetoxipropiofenona en 400 ml de benceno. Se elimina la mayor parte del benceno por destilación y el residuo se diluye con varios volúmenes de éter. Se elimina por filtración un precipitado insoluble que consta principalmente de bromhidrato de 1-o-etiltiofenilpiperazina. El 30

255203



filtrado, que contiene el compuesto intermedio deseado 3-[4-(o-etil-tiofenil)-1-piperazinil]-3', 4'-dimetoxipropiofenona, se diluye con unos 600 ml de éter y la solución resultante se añade a una suspensión de 20 g de hidruro de litio y aluminio en 3 litros de éter con agitación. Esta mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo durante 22 horas. Después se descompone por la adición sucesiva de 20 ml de agua, 16 ml de solución de hidróxido sódico al 20% y 72 ml de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se lleva a sequedad para dar un residuo de alcohol α -{2-[4-(o-etiltiofenil)-1-piperazinil]-etil}-3,4-dimetoxibencílico de fórmula estructural



En el procedimiento anterior, puede ser sustituida por 46 g de 3-cloro-3',4'-dimetoxipropiofenona la 3-bromo-3',4'-dimetoxipropiofenona.

Se obtiene un monoclórhidrato, p.f. 129-131°C, tratando una solución etérea de la base libre con un equivalente de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico y recristalizando el producto precipitado en una mezcla de alcohol isopropílico y éter.

Se obtiene un citrato soluble en agua mezclando soluciones metanólicas de la base libre y ácido cítrico y concentrando la mezcla hasta un volumen pequeño.

Ejemplo 2:

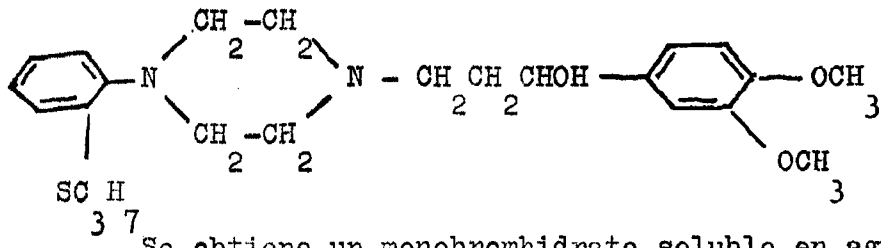
Se calienta a reflujo durante 16 horas con agitación una solución de 71 g de l-o-propiltiofenilpiperazina y 27 g de 3-bromo-3',4'-dimetoxipropiofenona en 200 ml de

255203



benceno. Se elimina por destilación la mayor parte del benceno. El filtrado se diluye con éter y el producto secundario insoluble que se separa se elimina por filtración. El filtrado de esta operación, que contiene el producto intermedio deseado, 3-[4-(o-propiltiofenil)-1-piperazinil]-3',4'-dimetoxipropiofenona, se añade a una suspensión con buena agitación de 5 g de hidruro de litio y aluminio en 1500 ml de éter anhidro. La mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo durante 22 horas y después se descompone por la adición sucesiva de 5 ml de agua, 4 ml de solución de hidróxido sódico al 20% y 18 ml de agua. Se filtra la solución y se evapora el filtrado para dar un residuo de alcohol α -{2-[4-(o-propiltiofenil)-1-piperazinil]etil}-3,4-dimetoxibencílico crudo, de fórmula estructural

15



Se obtiene un monobromhidrato soluble en agua tratando una solución de la base libre en éter con un equivalente de bromuro de hidrógeno en alcohol isopropílico.

Se obtiene un monoclórhidrato soluble en agua, p. f. 132-135°C, tratando una solución de la base libre en éter con un equivalente de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico y recristalizando el producto precipitado en una mezcla de alcohol isopropílico y éter.

Ejemplo 3:

Se calienta a reflujo durante 18 horas con agitación una solución de 94 g de 1-o-isopropiltiofenilpiperazina y 55 g de 3-bromo-3',4'-dimetoxipropiofenona en 400 ml de ben

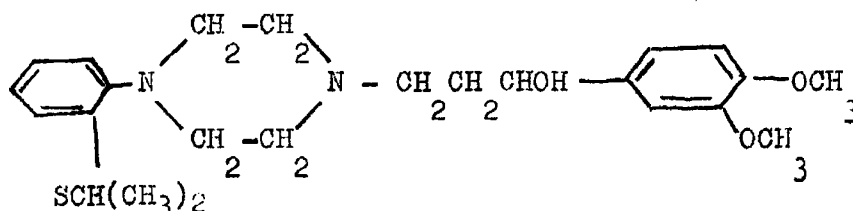
30



255203

ceno. Se elimina por destilación la mayor parte del benceno y el resto de la mezcla se diluye con éter. El producto secundario insoluble, que es principalmente bromhidrato de 1-o-isopropiltiofenilpiperazina, se elimina por filtración.

5 El filtrado, que contiene el producto intermedio deseado 3-[4-(o-iso-propiltiofenil)-1-piperazinil]-3',4'-dimetoxipropiofenona, se diluye con 600 ml de éter anhidro. Se añade gradualmente esta solución a una suspensión de 20 g de hidru
10 ro de litio y aluminio en 3 litros de éter anhidro con agita
ción. La mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo durante 23 horas y entonces se descompone por la adición sucesiva de 20 ml de agua, 16 ml de solución de hidróxido só
15 dico al 20% y 72 ml de agua. Se filtra la mezcla y se evapora el filtrado a sequedad para dar un residuo de alcohol α -
{2-[4-(o-isopropiltiofenil)-1-piperazinil] etil}-3,4-dimetoxi
bencílico crudo, de fórmula estructural



Se trata de una solución de la base libre en éter con un equivalente de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico. El producto se recoge y se recristaliza en una mezcla de alcohol isopropílico y éter para dar el monoclóhidrato, p.f. 153-154°C.

En el procedimiento anterior, cuando se sustituye la 1-o-isopropiltiofenilpiperazina por 93 g de 1-o-aliltiofenilpiperazina, el producto intermedio formado es 3-[4-(o-aliltiofenil)-1-piperazinil]-3',4'-dimetoxipropiofenona. Este se
30 convierte en alcohol α -{2-[4-(o-aliltiofenil)-1-piperazinil]

255203



etil}3,4-dimetoxibencílico y en el correspondiente monocloro
hidrato por el método descrito.

La l-o-isopropiltiofenilpiperazina usada como mate-
rial de partida se prepara como sigue: Se trata una mezcla de
5 500 g de 2-amino-bencenotiol y 600 ml de metanol con una so-
lución acuosa concentrada de 168 g de hidróxido sódico. Se en-
fría esta mezcla a unos 30°C y, con agitación continua y re-
frigeración externa para mantener la temperatura por debajo
de 70°C, se trata durante un periodo de 30 minutos con 492 g
10 de bromuro de isopropilo. En esta operación se emplea un re-
frigerante de reflujo. Después de la adición del bromuro de
isopropilo, se agita la mezcla de reacción durante otras 3 ho-
ras. Entonces se diluye con agua y se extrae con éter. El ex-
tracto ~~etéreo~~ se lava con solución diluida de hidróxido sódico,
15 con agua, con solución de hidróxido sódico al 40% y entonces
se seca, se filtra y se evapora. Se destila el residuo para
dar o-isopropiltioanilina, p.eb. 139-141°C a 24 mm. Se calien-
ta a unos 120°C una mezcla de 87,1 g de este producto y 81,5
g de bromhidrato de bis-(β-bromoetil)amina en 150 ml de clo-
20 robenceno. La temperatura continúa elevándose ligeramente
después de retirar la calefacción externa. Cuando la tempera-
tura comienza a bajar, se añaden 26,4 g de trietilamina y la
mezcla se mantiene a reflujo durante 3½ horas. Se elimina el
disolvente por destilación con vapor y la mezcla residual se
25 hace fuertemente básica con hidróxido sódico acuoso y se ex-
trae con éter. La capa etérea seca se evapora y el residuo se
destila en vacío para dar unas cabezas de o-isopropiltioanili-
na recuperada y luego l-o-isopropiltiofenilpiperazina, p.eb.
132-134°C a 0,7 mm.

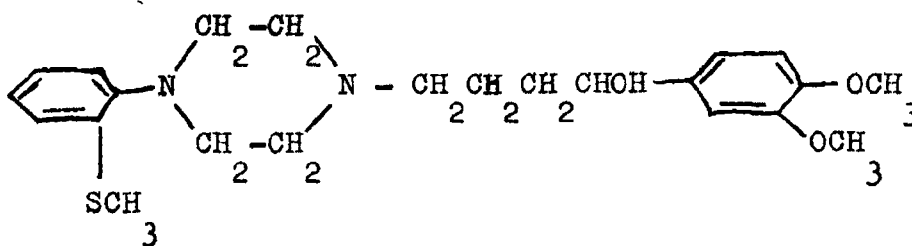
30

Ejemplo 4:

255203



Se calienta a reflujo durante 20 horas una solución de 26 g de ácido β -(3,4-dimetoxi-benzoil)propiónico y 21 g de 1-o-metil-tiofenilpiperazina en 200 ml de xileno, con eliminación continua del agua formada en la reacción en un colector para agua. Se recoge aproximadamente la cantidad teórica (1,8 ml) de agua. Se elimina la mayor parte del xileno por destilación. La solución residual, que contiene el producto intermedio deseado 4-(o-metiltiofenil)-1-(3-veratrolpropionil)piperazina o 4-(o-metiltiofenil)-1-[3-(3,4-dimetoxibenzoil)propionil]piperazina, se diluye con unos 300 ml de benceno y se añade a una suspensión en agitación de 10 g de hidruro de litio y aluminio en 1500 ml de éter anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas con agitación y entonces se descompone por la adición sucesiva de 10 ml de agua, 8 ml de solución de hidróxido sódico al 20% y 36 ml de agua. Se filtra la solución y se evapora a sequedad. Por recristalización del residuo en ciclohexano se obtiene alcohol α -{3-[4-(o-metiltiofenil)-1-piperazinil]propil}-3,4-dimetoxibencílico, p.f. 106-108°C. Este compuesto tiene la fórmula estructural



Se obtiene un monohidrato soluble en agua tratando una solución etérea de la base libre con un equivalente de cloruro de hidrógeno y recogiendo el producto precipitado.

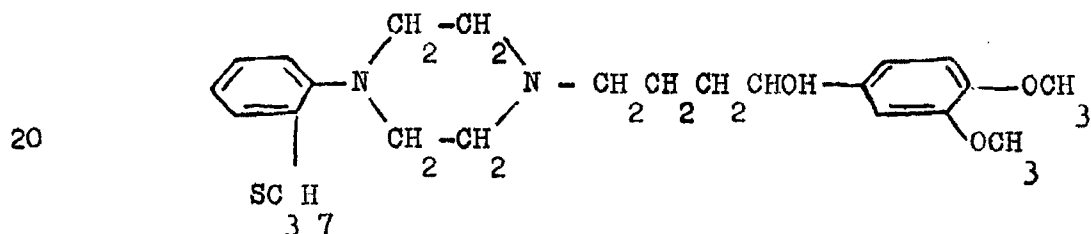
Ejemplo 5:

Se calienta a reflujo durante 18 horas una solu-

255203



ción de 26 g de ácido β -(3,4-dimetoxibenzoil)-propiónico y
 24 g de 1-o-propiltiofenilpiperazina en 150 ml de xileno,
 pasando el condensado por un colector para agua. Se obtiene
 aproximadamente la cantidad teórica (1,8 ml) de agua. La so-
 5 lución en xileno contiene el producto intermedio deseado 4-
 (o-propiltiofenil)-1-(veratroilpropionil)piperazina. Después
 de eliminar unos 100 ml de xileno por destilación, la solu-
 ción residual se diluye con 300 ml de éter anhidro y se aña-
 de a una suspensión en agitación de 10 g de hidruro de litio
 10 y aluminio en 2 litros de éter. La mezcla de reacción se agi-
 ta y se calienta a reflujo durante 24 horas. Entonces se aña-
 den sucesivamente 10 ml de agua, 8 ml de solución de hidró-
 xido sódico al 20% y 36 ml de agua. La solución se filtra y
 se evapora. El residuo se recristaliza en una mezcla de ben-
 15 ceno y éter de petróleo para dar alcohol α -{3-[4-(o-propil-
 tiofenil)-1-piperazinil] propil}-3,4-dimetoxibencílico, que
 funde alrededor de 108-110°C y tiene la fórmula estructural



Se obtiene un monoclórhidrato soluble en agua tra-
 tando una solución etérea de la base libre con un equivalen-
 te de cloruro de hidrógeno.

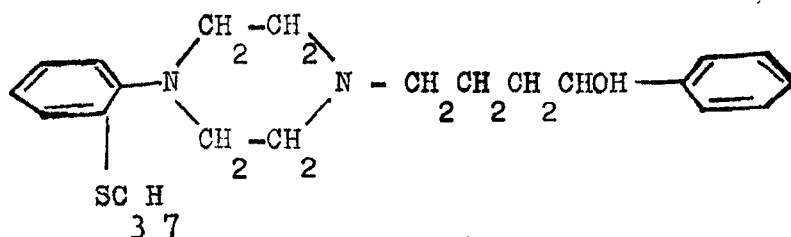
25 Ejemplo 6:

Se calienta a reflujo una solución de 20 g de áci-
 do β -benzoilpropiónico y 24 g de 1-o-propiltiofenilpiperazi-
 na en 125 ml de xileno, con eliminación continua del agua
 formada en la reacción. Al cabo de un periodo de reflujo de
 30 11 horas, se ha recogido aproximadamente la cantidad teórica

255203



de agua (1,8 ml). La solución en xileno, que contiene el compuesto intermedio deseado 4-(o-propiltiofenil)-1-(3-benzoil propionil)-piperazina, se diluye con 100 ml de benceno y se añade a una suspensión en agitación de 10 g de hidruro de litio y aluminio en 1500 ml de éter anhidro. Esta mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo durante 11 horas y entonces se descompone por la adición sucesiva de 10 ml de agua, 8 ml de solución de hidróxido sódico al 20% y 36 ml de agua. La solución se filtra y se evapora a sequedad para dar un residuo de alcohol-3-[4-(o-propiltiofenil)-1-piperazinil]propil}bencílico crudo, de fórmula estructural



15

Se trata una solución de esta base libre en éter anhidro con un equivalente de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico. El producto precipitado se recoge y se recristaliza en una mezclade alcohol isopropílico y éter para dar el monoclórhidrato soluble en agua, p.f. 171-172°C.

20

Ejemplo 7:

Se calienta a reflujo durante 18 horas una solución en agitación de 71 g de 1-o-propiltiofenilpiperazina y 25 g de 4-bromobutirofenona en 200 ml de benceno. Se elimina por destilación la mayor parte del benceno y se diluye el residuo con varios volúmenes de éter. La sal orgánica insoluble formada como producto secundario se elimina por filtración. El filtrado, que contiene el producto intermedio deseado, 4-[4-(o-propiltiofenil)-1-piperazinil]butirofenona, se añade a una suspensión en agitación de 10 g de hidruro de litio y alumi-

30

255203



5 nio en 1500 ml de éter. La mezcla de reacción en agitación se calienta a reflujo durante 24 horas y entonces se descompone añadiendo sucesivamente 10 ml de agua, 8 ml de solución de hidróxido sódico al 20% y 36 ml de agua. La mezcla se filtra y la solución se evapora a sequedad para dar un residuo de alcohol α -{3-[4-(o-propiltiofenil)-1-piperazinil]propil}ben- cílico crudo, que es idéntico al producto del ejemplo 6 y que da el mismo monohidrato, p.f. 171-172°C, por tratamiento con un equivalente de cloruro de hidrógeno en solución etérea.

10 El procedimiento anterior puede realizarse también sustituyendo por 4-clorobutirofenona la 4-bromobutirofenona.

Ejemplo 8:

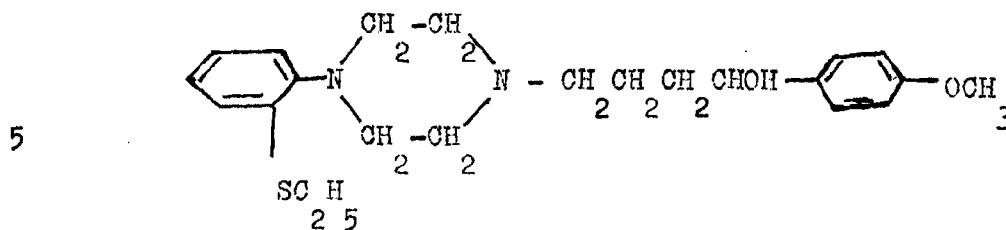
15 Se calienta a reflujo una solución de 23 g de ácido β -(4-metoxibenzoil)-propiónico y 22 g de 1-o-etiltiofenil piperazina en 200 ml de xileno, con eliminación continua del agua formada en la reacción. Al cabo de un periodo de reflujo de 16 horas, se ha recogido aproximadamente la cantidad teórica (1,8 ml) de agua. La solución en xileno, que contiene el producto intermedio deseado 4-(o-etiltiofenil)-1-[3-(4-metoxi- benzoil)propionil]piperazina, se concentra hasta aproximada- mente la mitad de su volumen original y entonces se diluye con 250 ml de éter. Esta solución etérea se añade a una sus- pensión en agitación de 10 g de hidruro de litio y aluminio en 1500 ml de éter anhidro. La mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas y entonces se descom- pone añadiendo 10 ml de agua, 8 ml de solución de hidróxido sódico al 20% y 36 ml de agua en este orden. La solución se filtra y se evapora a sequedad. Sucesivas recristalizaciones del residuo en una mezcla de benceno y éter de petróleo y lue- go en ciclohexano dan alcohol α -{3-[4-(o-etiltiofenil)-1-

20
25
30

255203



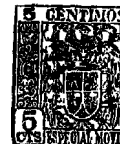
piperazinil] propil}-4-metoxibencílico que funde a unos 97-99°C y tiene la fórmula estructural



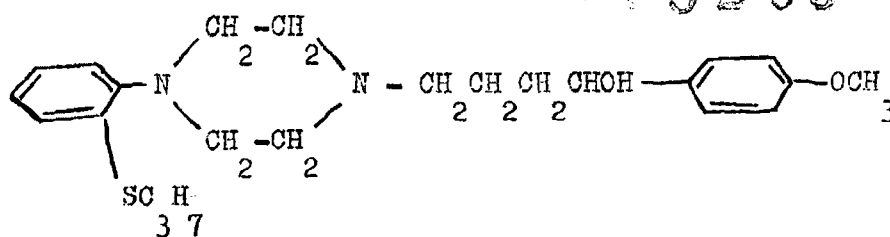
Se obtiene un monoclórhidrato soluble en agua tratando una solución etérea de la base libre con un equivalente de cloruro de hidrógeno.

10 Ejemplo 9:

Se calienta a reflujo durante 18 horas una solución de 23 g de ácido β -(4-metoxibenzoil)-propiónico y 24 g de 1-o-propiltiofenilpiperazina en 200 ml de xileno, con eliminación continua del agua del condensado. La solución en xileno, que contiene el producto intermedio deseado 4-(o-propiltiofenil)-1-[3-(4-metoxibenzoil)-propionil] piperazina, se concentra a menos de la mitad de su volumen original y entonces se diluye en 200 ml de éter. Se añade esta solución a una suspensión en agitación de 10 g de hidruro de litio y aluminio en 1500 ml de éter anhidro y la mezcla de reacción en agitación se calienta a reflujo durante 22 horas. Se trata entonces la mezcla sucesivamente con 10 ml de agua, 8 ml de solución de hidróxido sódico al 20% y 36 ml de agua. La solución se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se re-
 25 cristaliza desde una mezcla de benceno y éter de petróleo para dar alcohol α -{3-[4-(o-propiltiofenil)-1-piperazinil] propil}-4-metoxi-bencílico, p.f. 84-85°C. Este compuesto tiene la fórmula estructural



255203

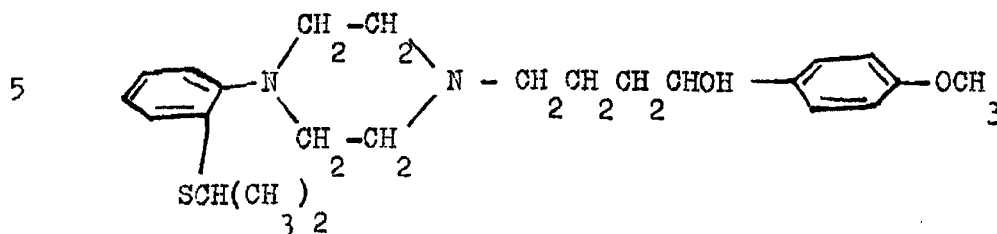


- 5 Se obtiene un citrato soluble en agua mezclando una solución de la base libre en metanol con una solución de ácido cítrico en metanol y concentrando la mezcla. El producto insoluble se recoge en un filtro y se lava con una pequeña cantidad de alcohol isopropílico y después con éter.
- 10 Se obtiene un monoclórhidrato soluble en agua tratando una solución de la base libre en éter con un equivalente de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico. Este monoclórhidrato puede ser purificado por recristalización en una mezcla de alcohol isopropílico y éter.
- 15 Ejemplo 10:
- Se calienta a reflujo durante 21 horas con un colector para agua una solución de 23 g de ácido β -(4-metoxibenzoyl)-propiónico y 24 g de 1-o-isopropiltiofenilpiperazina en 200 ml de xileno. Al cabo de este tiempo se ha eliminado la cantidad teórica de agua (1,8 ml). La solución en xileno, que contiene el producto intermedio deseado 4-(o-isopropiltiofenil)-1-[3-(4-metoxibenzoyl)propionil]-piperazina se concentra hasta aproximadamente la mitad de su volumen original y entonces se diluye con 250 ml de éter. Se añade esta solución a una suspensión en agitación de 10 g de hidruro de litio y aluminio en 1500 ml de éter anhidro. La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 22 horas y entonces se trata sucesivamente con 10 ml de agua, 8 ml de solución de hidróxido sódico al 20 % y 36 ml de agua para hidrolizar el producto organometálico formado. La solución
- 20
- 25
- 30

255203



se filtra y se evapora a sequedad para dar un residuo de alcohol α -{3-[4-(o-isopropiltiofenil)-1-piperazinil]propil}-4-metoxibencílico crudo de fórmula estructural



Se obtiene un monohidrato, p.f. 137-138°C tratando una solución de la base libre en éter con un equivalente de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico y recristalizando el producto en una mezcla de alcohol isopropílico y éter.

10

Ejemplo 11:

Se calienta a reflujo durante 9 horas una solución de 27 g de ácido β -(4-etoxibenzoil)-propiónico y 24 g de 1-o-propiltiofenil-piperazina en 200 ml de xileno, con eliminación continua del agua formada en la reacción. Se elimina la mayor parte del xileno por destilación a presión reducida. La mezcla remanente se diluye con un litro de éter y esta solución se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua, se seca, se filtra y se evapora. El residuo que cristaliza es 4-(o-propiltiofenil)-1-[3-(4-etoxibenzoil)propionil]piperazina, p.f. 72-78°C adecuado para usarla sin más purificación. Este producto (unos 42 g) se disuelve en 300 ml de benceno y se añade la solución a una suspensión en agitación de 10 g de hidruro de litio y aluminio en un litro de éter. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas y entonces se descompone por la adición sucesiva de 10 ml de agua, 8 ml de solución de hidróxido sódico al 20% y 36 ml de agua. La solución se filtra y se evapora a sequedad.

15

20

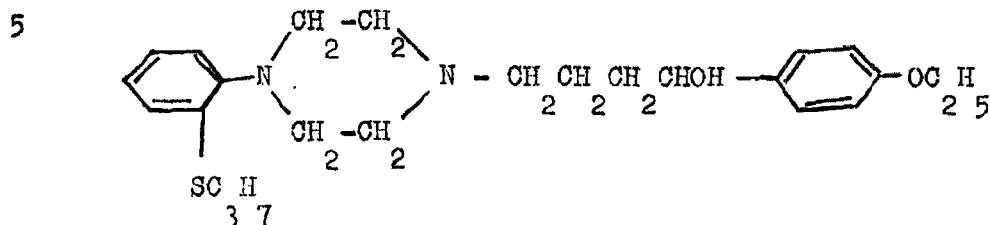
25

30

255203



Por recristalización del residuo en una mezcla de benceno y éter de petróleo se obtiene alcohol α -{3-[4-(o-propiltiofenil)-1-piperazinil]propil}-4-etoxibencílico, p.f. 82-83°C. Este compuesto tiene la fórmula estructural



Se obtiene un monohidrato soluble en agua tratando una solución etérea de la base libre con un equivalente de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico.

10

Ejemplo 12:

Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de 21,5 g de ácido β -(2-metoxibenzoil)propiónico y 23,5 g de 1-o-propiltio-fenilpiperazina en 150 ml de xileno, con eliminación continua del agua formada en la reacción. Se recoge aproximadamente la cantidad calculada (1,8 ml) de agua. La solución en xileno, que contiene el producto intermedio deseado 4-(o-propiltiofenil)-1-[3-(2-metoxibenzoil)propionil]

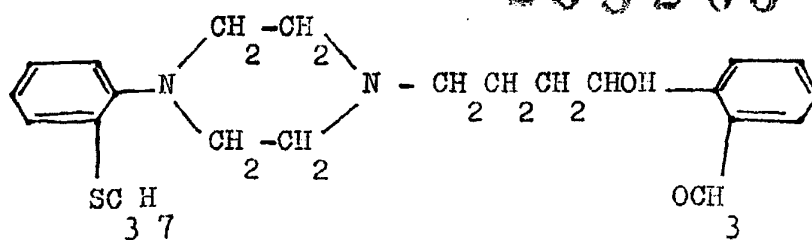
15

piperazina, se concentra aproximadamente hasta la mitad de su volumen original y se añade a una suspensión en agitación de 10 g de hidruro de litio y aluminio en 1500 ml de éter. Se calienta la solución a reflujo durante una hora y se deja en reposo a temperatura ambiente durante 20 horas. Entonces se trata sucesivamente con 10 ml de agua, 8 ml de solución de hidróxido sódico al 20 % y 36 ml de agua, a continuación de lo cual se filtra y se evapora a sequedad para dar un residuo de alcohol α -{3-[4-(o-propiltiofenil)-1-piperazinil]propil}-2-metoxibencílico, de fórmula estructural

20

25

255203



5 Se obtiene un monoclóhidrato, p.f. 161-162° C, tratando una solución etérea de la base libre con un equivalente de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico y recristalizando el producto en una mezcla de alcohol isopropílico y éter.

10 Ejemplo 13:

Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de 23 g de ácido β -(4-metilbenzoil)-propiónico y 24 g de l-o-propiltiofenil-piperazina en 200 ml de xileno, con eliminación continua del agua que se forma en la reacción.

15 La solución el xileno se concentra hasta un volumen pequeño a presión reducida y se diluye con un litro de una mezcla de éter y benceno. la solución se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua y luego se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. El residuo

20 cristalino es 4-(o-propil-tiofenil)-1- β -(4-metilbenzoil) propionil/piperazina, p.f. 82-87° C. Este producto (unos 31 g) se disuelve en 300 ml de benceno y se añade la solución a una suspensión en agitación de 9 g de hidruro de litio y aluminio en un litro de éter. La mezcla de reacción se agita

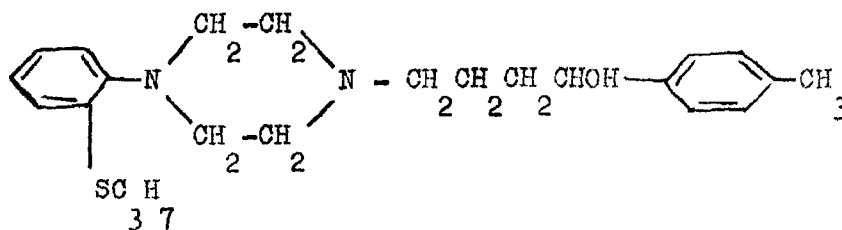
25 y se calienta a reflujo durante 5 horas y luego se deja en reposo a temperatura ambiente durante 20 horas. El producto se hidroliza por la adición de 10 ml de agua, 7 ml de solución de hidróxido sódico al 20% y 34 ml de agua. Se filtra la mezcla y se evapora el filtrado para dar un residuo

30 de alcohol α - {3- β -(4-(o-propiltiofenil)-1-piperazinil)pro-

2530



pil}-4-metilbencílico de fórmula estructural



5

El monoclóridato, p.f. 156-157°C se obtiene tratando una solución etérea de la base libre con un equivalente de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico y recristalizando el producto en una mezcla de alcohol isopropílico y éter.

10

Ejemplo 14:

Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de 25 g de ácido β -(4-clorobenzoil)-propiónico y 24 g de 1-o-propiltiofenilpiperazina en 200 ml de xileno, con eliminación continua del agua formada en la reacción. La mezcla de reacción se concentra hasta pequeño volumen a presión reducida y se diluye con un litro de benceno. La solución bencénica se lava con solución de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. El residuo cristalino es 4-(o-propiltiofenil)-1-[3-(4-clorobenzoil)propionil]piperazina, p.f. 74-81°C. Se añade una solución de este producto (unos 38 g) en 300 ml de benceno a una suspensión en agitación de 10 g de hidruro de litio y aluminio en un litro de éter. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas con agitación y después se hidroliza por la adición sucesiva de 10 ml de agua, 8 ml de solución de hidróxido sódico al 20% y 36 ml de agua. La solución se filtra y se evapora para dar un residuo de alcohol α -[3-[4-(o-propil-tiofenil)-1-piperazinil]propil]-4-clorobencílico de fórmula estructural

15

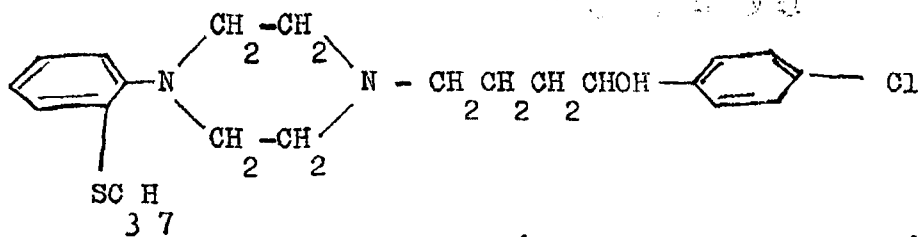
20

25

30



951273



5 Se trata una solución de la base libre en éter con un equivalente de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico y el producto se recristaliza en una mezcla de alcohol isopropílico y éter para dar el monoclóhidrato, p.f. 166-167°C.

10 Se obtiene un diclorhidrato soluble en agua tratando una solución de la base libre en alcohol isopropílico con 2,5 equivalentes de cloruro de hidrógeno anhidro y añadiendo un gran volumen de éter.

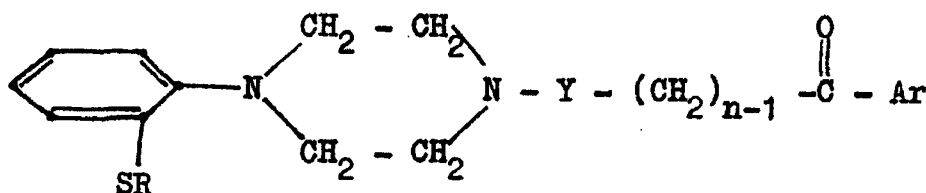
15 Esta solicitud corresponde a la presentada en Estados Unidos de América el 2 de febrero de 1.959, bajo el número 790.335 y se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

NOTA

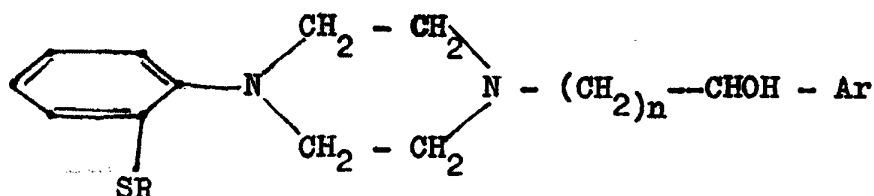
20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento para la producción de compuestos de piperazina y sales de los mismos por adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de la fórmula

255203



se reduce, produciendo con ello un compuesto de piperazina que tiene en forma de base libre la fórmula



5 y, si se desea, el producto así obtenido se convierte en una sal del mismo por adición de ácido; donde Y es un radical carbonilo o un radical de metileno, R es un radical hidrocarburo alifático que tiene menos de 4 átomos de carbono, n es 2 o 3 y Ar es un radical fenilo, alcohol inferior fenilo, alcoxi inferior fenilo o clorofenilo.

10 2ª.- Un procedimiento según el punto 1ª, en el cual la reducción se lleva a cabo haciendo reaccionar el material de partida orgánico con hidruro de aluminio y litio en condiciones anhidras seguido por hidrolización del producto.

3ª.- Un procedimiento según los puntos 1ª o 2ª, en el cual R es el radical propilo y n es 3.

15 4ª.- Un procedimiento según los puntos 1ª, 2ª o 3ª, en el cual se hace reaccionar 4-(o propiltiofenil)-1-(3-benzoilpropionil)piperazina con hidruro de aluminio y litio en condiciones anhidras y el producto de reacción se hidroliza con hidróxido sódico acuoso para dar alcohol alfa- β - γ -(o-propiltiofenil)-1-piperazinil/propil/bencílico.

20 5ª.- Los productos obtenidos por la aplicación de este procedimiento.

6ª.- Un procedimiento para la producción de compuestos de piperazina.



255203

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

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas por una sola de sus caras.

5

Madrid,

21 de Mayo de 1900

P.A. 7

[Handwritten signature]

SV *[Handwritten signature]*