



PATENTE DE INVENCION

SC.1728 - NOUVEAU DERIVE DE LA PIPERAZINE ET
SA PREPARATION NEUROSTATIQUE. TYPE 9747 R.P.

255922

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de la (cloro-2'
"amino-4'bencil)-1 bencil-4 piperacina."

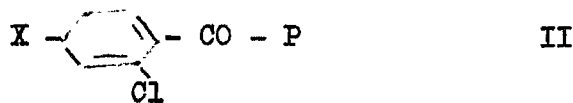
Solicitante: SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC, entidad
francesa, domiciliada en 21 Rue Jean Goujon, PARIS,
Francia.

La presente solicitud de patente tiene por
objeto un procedimiento para la preparación de un nuevo
derivado de la piperacina de la fórmula:



así como de sus sales.

5. Según la presente invención este producto
puede prepararse por reacción de un compuesto de la
fórmula general



con un compuesto de la fórmula:



siendo P y Q restos que se eliminan, con excepción de un resto

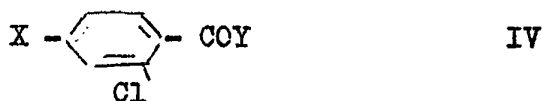


contenido en uno de ellos y representando X un grupo

5. amino o un grupo transformable en grupo amino, por ejemplo un grupo nitro o un grupo acilamino. Este procedimiento puede realizarse según las dos variantes siguientes:

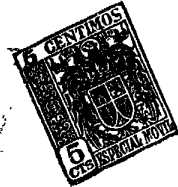
1ª.- Condensación de la N-bencilpiperacina

10. con un compuesto de fórmula



en la que Y representa un átomo de halógeno, en particular cloro o bromo y X tiene la definición dada anteriormente, seguida eventualmente de la transformación del grupo X en un grupo amino primario. Cuando X representa un grupo

15. nitro, el compuesto obtenido, de fórmula:



como neurostático, antiemético, anticonvulsivo y anestésico local. Posée además una ligera actividad neuroléptica.

5. Para los empleos terapéuticos el compuesto de fórmula I puede utilizarse tal cual es o en forma de una sal con un compuesto que puede utilizarse sin inconveniente en terapéutica. Como sales utilizables se puede citar en particular las sales de hidracidas halogenadas, como los clorhidratos, los nitratos, los sulfatos, los maleatos, los fumaratos, los citratos, los tartratos, los metanosulfonatos y los etanodisulfonatos. Tales sales pueden prepararse por aplicación de métodos conocidos, por ejemplo, mezclando el compuesto I con el ácido correspondiente en el seno de un disolvente y después evaporación.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 1

- Se hidrogenan a 22° a presión atmosférica 32 g de clorhidrato de (cloro-2'nitro-4'benzoil)-1 bencil-4 piperacina en el seno de 500 cm³ de ácido acético en presencia de 1,6 g. de platino de Adams previamente reducido. Después de absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, la cual dura alrededor de 45 minutos, se filtra el catalizador y se evapora el ácido acético a presión reducida. El residuo vuelve a tratarse con 150 cm³ de agua y se alcaliniza mediante adición de 60 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33) y se extrae con 400 cm³ de cloroformo en 5 veces. Estos extractos reunidos y secos en presencia de sulfato de sodio dejan después de evaporación un residuo de 28,5 g. que se hacen cristalizar mediante trituración con éter de petróleo.
- 20.
- 25.
- 30.



Se recristaliza después en 160 cm³ de acetato de etilo y se obtienen 19,5 g. de (cloro-2' amino-4' benzoil)-1 bencil-4 piperacina que funde a 150° (Kofler).

5. El clorhidrato de (cloro-2' nitro-4' benzoil)-1 bencil-4 piperacina que sirve de materia prima se obtiene por reacción de bencil-4 piperacina (17,6 g.) y de cloruro de cloro-2 nitro-4' benzoilo (22 g.) en medio éter etílico (200 cm³.) manteniéndose la temperatura a unos -10°.
10. Se obtienen así 39,4 g. de clorhidrato de (cloro-2' nitro-4' benzoil)-1 bencil-4 piperacina, que funde a 225°.

EJEMPLO 2

15. Se añaden poco a poco (en 1 hora) agitando vivamente, 9 g. de polvo de hierro a una solución de 7,2 g. de (cloro-2' nitro-4' benzoil)-1 bencil piperacina en 40 cm³ de ácido acético hirviendo.

20. Se continúa la ebullición y la agitación durante 30 minutos. Después de enfriamiento, se crea el precipitado y se le lava con 20 cm³ de cloroformo que se une al filtrado acético. Se evapora a presión reducida y vuelve a tratarse el resto aceitoso con una solución de 11 g. de carbonato de sodio en 100 cm³ de agua y 100 cm³ de cloroformo. Se filtra sobre supercel, se decanta y se acaba de extraer la fase acuosa con 3 veces 50 cm³ de cloroformo. Después de lavado de los extractos
25. clorofórmicos con agua, secado en sulfato de sodio y evaporación, vuelve a tratarse el residuo aceitoso (6,6 g.) con 20 cm³ de isopropanol hirviendo. Cristalizan por enfriamiento 3,5 g. de (cloro-2' amino-4' benzoil)-1 bencil-4 piperacina que funde a 150°.



255922

EJEMPLO 3 -

- Se hace hervir durante 4 horas una solución de 4 g. de (cloro-2' amino-4' benzoil)-1 piperacina y de 1,05 g. de cloruro de bencilo en 50 cm³ de metanol.
5. Se evapora el metanol a presión reducida y vuelve a tratarse el residuo con 3 veces 50 cm³ de acetato de etilo hirviendo oreándole a cada vez. Se evaporan los filtrados y vuelve a tratarse el residuo con 5 cm³ de isopropanol hirviendo. Cristaliza al enfriamiento 0,87
10. g. de (cloro-2' amino-4' benzoil)-1 bencil-4 piperacina que funde a 147°. Después de una nueva recristalización en 5 cm³ de isopropanol, se obtiene 0,53 g. que funden a 150°.

EJEMPLO 4 -

15. Se hace hervir durante 12 horas una solución de 2 g. de tartrato de (cloro-2' formilamino-4' benzoil)-1 bencil-4 piperacina en 20 cm³ de agua destilada. Se enfría, se alcaliniza con carbonato de potasio y se extrae 3 veces con 25 cm³ de cloroformo. Después de lavado con agua y
20. secado en sulfato de sodio, se evapora el cloroformo a presión reducida, y vuelve a tratarse el residuo (1 g.) con 8 cm³ de isopropanol hirviendo.

25. Precipita, por enfriamiento, 0,45 g. de (cloro-2' amino-4' benzoil)-1 bencil-4 piperacina que funde a 150°.

La (cloro-2' formilamino-4' benzoil)-1 bencil-4 piperacina, cuyo tartrato hidratado funde a 135-140° puede prepararse por reacción del cloruro de cloro-2 formilamino-4 benzoilo con la bencil-1 piperacina.

30. EJEMPLO 5 -

Se hace hervir durante 5 horas una



solución de 1,33 g. de (cloro-2'-acetilamino-4'-benzoil)-1 bencil-4 piperacina en 20 cm³ de ácido clorhídrico normal. Se trata como en el ejemplo 4. Se obtiene 0,5 g. de cloro-2'-amino-4'-benzoil)-1 bencil-4 piperacina que funde a 150°.

5.

La (cloro-2'-acetilamino-4'-benzoil)-1 bencil-4 piperacina, cuyo tartrato hidratado funde a 135-140°, puede prepararse por reacción del cloruro de cloro-2 acetilamino-4 bencilo con la bencil-1-piperacina.

10.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También

15.

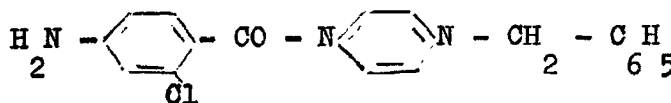
se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 25 de febrero de 1.959 nº 6629/59, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales

20.

en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la preparación de la (cloro-2'-amino-4'-bencil)-1 bencil-4 piperacina"; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1°.- Procedimiento para la preparación de la (cloro-2'-amino-4'-bencil)-1 bencil-4 piperacina, de la fórmula

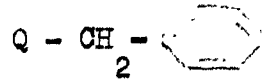


sus y de/sales, caracterizándose porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

5022



con un compuesto de la fórmula:

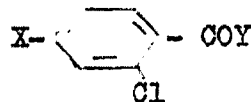


representando P y Q unos restos que se eliminan, con excepción de un resto



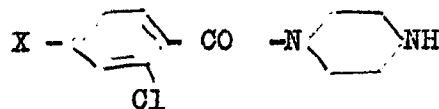
5. contenido en uno de ellos, y representando X un grupo amino o un grupo transformable en grupo amino y porque se transforma después, si es preciso, el grupo X en grupo amino y eventualmente la base en sal.

10. 2^a.- Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizándose porque se hace reaccionar la N-bencilpiperacina con un compuesto de la fórmula:



en el que Y representa un átomo de halógeno y X se define como anteriormente y transforma después, si es necesario, el grupo X en grupo amino.

15. 3^a.- Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizándose porque se hace reaccionar un éster de bencilo reactivo con un compuesto de la fórmula





en la que X tiene los significados anteriormente indicados y transforman después, si es necesario, X en grupo amino.

5. 4^o.- Procedimiento para la preparación de la (cloro-2' amino-4' bencil)-1 bencil-4 piperacina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES, RHONE-POULENC.

