

P - 20.266

Case a 134



261 951

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
d e

1er. CERTIFICADO DE ADICION

formulada el 25 de Octubre de 1960, con el número 261.951

e n

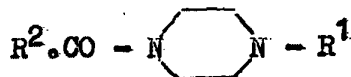
E S P A Ñ A

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL" núm. 251.699, expedida el 30 de Enero de 1960, por:
"Un método para la preparación de compuestos de piperazina".

El presente invento se refiere a compuestos de piperazina y a su preparación.

Se ha descrito en la solicitud nº 251.699 que los compuestos de fórmula general (I) y, cuando dichos compuestos son básicos, sus sales por adición de ácido, son activos contra el gusano del pulmón nematodo parásito Dictyocaulus filaria en cobayos. Algunos de estos compuestos son activos también contra el gusano del pulmón, económicamente importante, Dictyocaulus viviparus en terneros.



261951

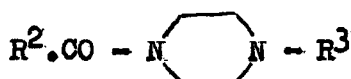
(I)



En esta fórmula, R¹ es un grupo alcohilo y es normal o ramificado, teniendo preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, o es un grupo alcóxicarbonilo en el que el grupo alcoxi es normal o ramificado y preferiblemente tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y R² es un grupo haloalcohilo normal o ramificado, que tiene preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono. En la solicitud arriba mencionada se describieron específicamente tres compuestos de la fórmula (I) según se ha definido arriba.

El presente invento, en un aspecto, proporciona específicamente nuevos compuestos de la fórmula (I) según se ha definido arriba, y, cuando tales compuestos son básicos, sales de adición ácidas de los mismos. Los compuestos preferidos son aquellos en los que R¹ es un grupo metilo y R² tiene por lo menos 2 átomos de carbono.

El presente invento, en otro aspecto, proporciona compuestos de la fórmula (II)



(II)

en la que R² tiene la misma significación dada arriba y R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo (que tiene por ejemplo de 1 a 5 átomos de carbono) que lleva un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi (que tiene por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono) sobre uno o más átomos de carbono distintos del adyacente al anillo piperazina, o un grupo alcoxi carbonilalcohilo (teniendo los grupos alcoxi y alcohilo, por ejemplo, cada uno de 1 a 4 átomos de carbono).

Los compuestos de la fórmula (II) tienen también acti-

261951



vidad contra nematodos parasitos.

Los compuestos del presente invento pueden prepararse por cualquier método sintético conocido. Convenientemente, se preparan como se ha descrito anteriormente en la solicitud arriba citada, por acilación de una $\underline{N-R^1}$ - o una $\underline{N-R^3}$ -piperazina, por ejemplo, con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido apropiado.

Pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas, que comprenden como ingrediente activo un compuesto del presente invento junto con un vehículo adecuado para el mismo, por cualquiera de los métodos bien conocidos en farmacia, según se ha descrito anteriormente en la solicitud arriba mencionada.

El invento se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos, en los que todas las temperaturas se dan en grados centígrados, y las referencias a los ejemplos 1, 2 y 3 se refieren a los ejemplos anteriormente descritos en la Memoria descriptiva arriba mencionada.

EJEMPLO 1

Se hicieron reaccionar conjuntamente \underline{N} -etoxicarbonilpiperazina y cloruro de 4-clorobutirilo de acuerdo con el método del Ejemplo 3. El producto, $\underline{N-4}$ -clorobutiril- $\underline{N'}$ -etoxicarbonilpiperazina destiló a 145-146° a 0,001 mm. en forma de aceite viscoso incoloro.

EJEMPLO 2

Una solución de \underline{N} -isobutilpiperazina (8,5 gr.) en acetona (150 ml.) se agitó con carbonato sódico anhidro (7,6 gr.)

261951



5 a 0^o y se trató gota a gota con cloruro de 3-cloropropionilo (9,1 gr.) en acetona (18 ml.). La mezcla se agitó durante 4 horas y luego se filtró, añadiendo el filtrado y los lavados acetónicos sobre una solución de ácido tolueno-p-sulfónico (10,25 gr.) en acetona (20 ml). Se separó una sal con gran rendimiento y se purificó por recristalización de acetona, formando hojitas blancas con punto de fusión 144-146^o, de tolueno-p-sulfonato de N-3-cloropropionil-N'-isobutilpiperazina.

10 Se utilizó el mismo método para la preparación de tolueno-p-sulfonato de N-butil-N'-3-cloropropionilpiperazina, con punto de fusión 155,5-157^o, siendo el disolvente empleado para la cristalización acetato de etilo/etanol (3:2) que dejó sin disolver una pequeña cantidad del tolueno-p-sulfonato de N-butilpiperazina sin reaccionar.

15 Se preparó de la misma manera tolueno-p-sulfonato de N-3-cloropropionil-N'-pentilpiperazina, punto de fusión 158-159,5^o, cristalizado de acetato de etilo/etanol (3:2).

20 EJEMPLO 3

25 Se hicieron reaccionar en acetona, por el método del Ejemplo 1, N-isopropilpiperazina (12,8 gr.) y cloruro de 3-cloropropionilo (12,7 gr.). El filtrado acetónico se trató con ácido clorhídrico acuoso N (100 ml.) y la solución se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El sólido residual se cristalizó dos veces de alcohol formando cristales blancos de hidrocioruro de N-3-cloropropionil-N'-isopropilpiperazina, punto de fusión 185^o.

30 Se preparó de una manera análoga hidrocioruro de N-2-

261951



5 cloropropionil-N'-metilpiperazina. Como esta sal no se obtuvo muy fácilmente cristalizada, se convirtió en el maleato ácido. El hidrocioruro se disolvió en un pequeño volumen de agua enfriada con hielo y la solución se alcalinizó juntamente con amoniaco. La base liberada se recogió en acetato de etilo enfriado con hielo y se añadió sobre una solución de un equivalente molar de ácido maléico en acetato de etilo. La sal así precipitada se recristalizó de un volumen pequeño de agua formando cristales blancos, con punto de fusión 130,5-131°.

10 Se preparó análogamente hidrocioruro de N-cloroacetil-N'-metilpiperazina, y se cristalizó de metanol/etanol en cristales blancos, con punto de fusión 212-213°, con descomposición.

EJEMPLO 4

15

La reacción de N-2-metoxietilpiperazina y cloruro de 3-cloropropionilo por el método del Ejemplo 6 dió hidrocioruro de N-3-cloropropionilo-N'-2-metoxietilpiperazina que cristalizó de isopropanol en agujas prismáticas blancas, puntos de fusión 151,5-152°.

20

Ejemplo 5

25 La reacción de N-2-hidroxietilpiperazina y cloruro de 3-cloropropionilo por el método del Ejemplo 5 dió un elevado rendimiento de tolueno-p-sulfonato de N-3-cloropropionil-N'-2-hidroxietilpiperazina que cristalizó de alcohol en hojitas blancas, punto de fusión 151-153°.



EJEMPLO 6

261951

5 Se hicieron reaccionar N-metilpiperazina (10 gr.) y
cloruro de 3-bromopropionilo (20,5 gr.) en solución acetónica,
en presencia de carbonato sódico anhidro por el método del
Ejemplo 1. La solución acetónica obtenida por filtración se
trató con ácido clorhídrico acuoso N (100 ml) y la solución
resultante se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El
10 residuo gomoso se evaporó sucesivamente con etanol e isopro-
panol y se convirtió así en un sólido que se cristalizó dos
veces de alcohol formando hojitas blancas, punto de fusión
179-180°, con descomposición, de hidrocioruro de N-3-bromopro-
pionil-N'-metilpiperazina.

15 EJEMPLO 7

Sobre una mezcla enfriada y agitada de N-etilpiperazina
(5,7 gr.) y carbonato sódico anhidro (6,4 gr.) en acetona seca
(75 ml.) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (7 gr.) a una
20 velocidad tal que la temperatura permanecía a 20-25°. Después
de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se
filtró y el sólido se lavó bien con acetona. Sobre el filtra-
do se añadió exceso de una solución etérea de cloruro de hidró-
geno, precipitando un aceite que solidificó. El sólido crista-
25 lizó de isopropanol en placas pequeñas, punto de fusión 171-
172°, de hidrocioruro de N-3-cloropropionil-N'-etilpiperazina.

Los siguientes compuestos se prepararon del mismo modo
a partir de N-etilpiperazina y el cloruro de ácido apropiado:

30 Hidrocioruro de N-cloroacetil-N'-etilpiperazina, que
forma agujas, punto de fusión 210° (efervescencia), de etanol.

261951



Hidrocioruro de N-4-clorobutiril-N'-etilpiperazina,
agujas, punto de fusión 165-167°, de isopropanol.

EJEMPLO 8

5

Se hizo reaccionar N-etoxicarbonilmetilpiperazina
con cloruro de cloroacetilo bajo las condiciones del Ejemplo 1
para dar hidrocioruro de N-cloroacetil-N'-etoxicarbonilmetil-
piperazina, que cristalizó de isopropanol en agujas, punto de
10 fusión 165° (efervescencia).

El hidrocioruro de N-3-cloropropionil-N'-etoxicarbonil-
metilpiperazina formó prismas, punto de fusión 115-117°, de
isopropanol.

15

EJEMPLO 9

Se hicieron reaccionar N-etoxicarbonilmetilpiperazina
y cloruro de 4-clorobutirilo conjuntamente, bajo las condicio-
nes del Ejemplo 5, para dar tolueno-p-sulfonato de N-4-cloro
20 butiril-N'-etoxicarbonilmetilpiperazina como placas pequeñas,
punto de fusión 135-137°, después de cristalización de isopro-
panol.

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos
análogos a los de Ejemplos anteriores:

- 25 (a) Hidrocioruro de N-3-cloropropionilpiperazina, punto de
fusión 158°, de etanol;
- (b) Hidrocioruro de N-3-cloropropionil-N'-n-propilpiperazina,
punto de fusión 148-150°, de acetona.
- (c) Hidrocioruro de N-3-cloropropionil-N'-2-hidroxi-propilpiper-
30 razina, punto de fusión 186°, de etanol;



261951

- (d) Hidrocloruro de N-3-cloropropionil-N'-3-hidroxi**butil**piperazina, punto de fusión 161-163°, de isopropanol;
- (e) Hidrocloruro de N-3-bromopropionil-N'-isopropilpiperazina, punto de fusión 174-175°, de etanol;
- 5 (f) Hidrocloruro de N-5-cloropentanoil-N'-metilpiperazina, punto de fusión 141-143°, de isopropanol-acetato de etilo;
- (g) Hidrocloruro de N-5-cloropentanoil-N'-etilpiperazina, punto de fusión 161-163°, de isopropanol-acetato de etilo;
- (h) Hidrocloruro de N-5-cloropentanoil-N'-isopropilpiperazina, pun-
10 to de fusión 187-189°, de isopropanol-acetato de etilo;
- (i) N-5-cloropentanoil-N'-etoxicarbonilpiperazina, punto de fusión 66-68°, de éter; y
- (j) Hidrocloruro de N-6-clorohexanoil-N'-metilpiperazina, punto de fusión 136-138°, de isopropanol.

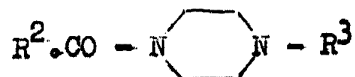
15 La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña el día 26 de Octubre de 1959, completa, correspondiente a las solicitudes números 36.291/59, 36292/59 y 27.497/59 cognada y 10 de Junio de 1960, con el núm. 20.605/60, se acoge a los preceptuados beneficios del artº 51 del vigente Estatuto-Ley sobre
20 Propiedad Industrial.

N O T A

25 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

1º. - Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 251.699, o sea, en un método para la preparación de com-
30 puestos de piperazina, caracterizadas porque estos compuestos tie-

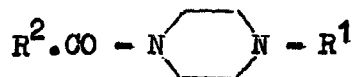
nen la fórmula



261951

5 donde R² es un grupo haloalcoholo de cadena recta o ramificada,
que con preferencia tiene de 2 a 10 átomos de carbono y R³ es
un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo (que tenga por ejemplo
de 1 a 5 átomos de carbono) y que lleva un grupo hidróxi o un
grupo alcoxi (que tenga por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono)
10 en uno o más átomos de carbono distintos del que está adyacente
al anillo piperazínico, o un grupo alcóxicarbonilalcoholo (tenien-
do cada uno de los grupos alcoxi y alcoholo por ejemplo de 1 a 4
átomos de carbono).

15 2ª. - Mejoras según el punto 1ª, caracterizadas porque
el compuesto y, si es básico, sus sales de adición de ácido, tie-
nen la fórmula



20 donde R² es como se define antes y R¹ es un grupo alcoholo y es
recto o ramificado y preferiblemente tiene de 1 a 5 átomos de
carbono, o un grupo alcóxicarbonilo en el cual el grupo alcoxi
es recto o ramificado y tiene de preferencia de 1 a 5 átomos de
carbono, tal como se describe en cualquiera de los Ejemplos de
25 la Memoria.

3ª. - Mejoras según los puntos anteriores, caracterizadas
porque los compuestos son N-3-bromopropionil-N'-metilpiperazina
y sus sales de adición de ácido.

4ª. - Mejoras según los puntos anteriores, caracterizadas
30 porque los compuestos son N-5-cloropentanoil-N'-metilpiperazina y



22/11
261951

sales por adición de ácido.

52. - Mejoras según los puntos anteriores, caracterizadas porque los compuestos son N-6-clorohexanoil-N'-metilpiperazina y sales por adición de ácido.

5 62. - Mejoras introducidas en la preparación de un compuesto de la fórmula definida en el punto 12, que comprenden el tratamiento de una N-R³-piperazina con un agente acilante, tal como el cloruro, derivado de un radical R².CO-, seguido, si se desea, por el aislamiento del producto como sal por adición de ácido.

10 72. - Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 251.699.

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

15 Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 22 NOV. 1960

P. A.

Alberto de...