

10 ABR. 1963

P. - 24.409
03/CI-Dos. 4.560



286931

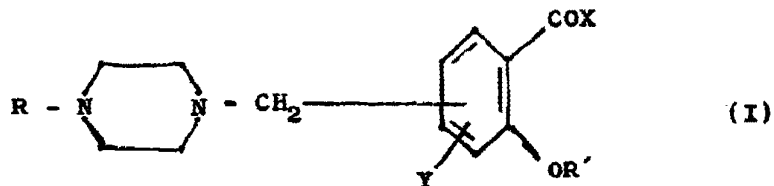
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en
ESPAÑA
por VEINTE años

a nombre de SCIENCE UNION ET CIE. SOCIETE FRANCAISE DE
RECHERCHE MEDICALE, sociedad colectiva francesa, estable-
cida en 14, Rue du Val-d'Or, Suresnes (Sena), Francia.

por:

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO "

La presente invención se refiere a un pro-
cedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido
salicílico, de fórmula general:



en la cual:



a) R representa un sustituyente elegido en el grupo constituido por:

- un átomo de hidrógeno, un grupo tal como formilo, aceto, carboxi y carbobenzoxi



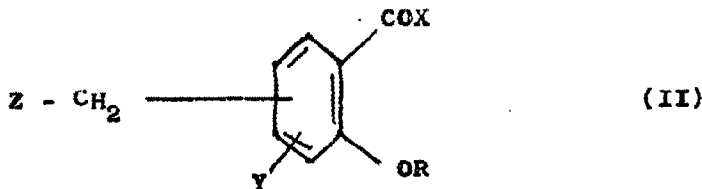
- un núcleo fenilo,
- un núcleo fenilo sustituido por un átomo de halógeno,
- un radical alcohilo inferior de hasta 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un radical alcoxi inferior de hasta 5 átomos de carbono, un grupo metileno dioxi, un grupo nitro y un grupo amino.

b) R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un radical alcohilo inferior de hasta 5 átomos de carbono, un radical alcohileno inferior de hasta 5 átomos de carbono.

c) Y representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo OH y un radical metilo $-CH_3$.

d) X representa un radical hidroxilo OH, un grupo alcoxi inferior de hasta 5 átomos de carbono,

caracterizado porque se condensa un derivado de fórmula:



en la cual Z representa un átomo de halógeno, teniendo R', Y y X los mismos significados que en lo que precede, sobre una piperacina N-monosustituída de la fórmula:

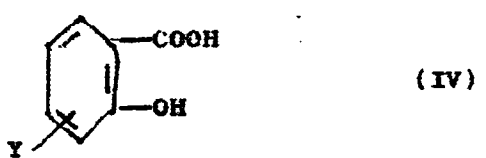
30



en la cual R tiene los mismos significados que en lo que precede, efectuándose la reacción

- en un disolvente, tal como un carburo aromático, y un alcohol de bajo peso molecular,
- a la temperatura de ebullición del disolvente elegido (60° a 135°) y
- en presencia de un agente alcalino, aceptador de hidracida, tal como el K_2CO_3 , trietilamina y un exceso de la piperacina N-monosustituída.

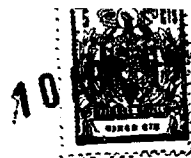
Según una variante de la preparación de los compuestos definidos arriba, variante particularmente ventajosa para los compuestos en los que $R' = H$ e $Y = OH$ ó $-CH_3$, se condensa el ácido salicílico, metilsalicílico o dihidroxi benzoico correspondiente, de la fórmula:



sobre una piperacina apropiadamente sustituida, en presencia de formol, efectuándose la reacción por disolución de la piperacina en cuestión en un disolvente polar, tal como especialmente un alcohol de bajo peso molecular, añadiendo una solución acuosa de formol en proporción equimolecular, y el ácido salicílico sustituido preferentemente en gran exceso (de 50 a 200%), a fin de reducir al mínimo las reacciones secundarias, especialmente reacciones de di-sustitución del núcleo del ácido considerado.

La reacción se efectúa durante un tiempo de

286931



1 a 5 días a la temperatura ambiente, pero, en ciertos casos, puede ser acelerada mediante un ligero calentamiento hasta 50°C como máximo.

Los compuestos obtenidos según la invención son, por consiguiente:

- en el caso en que $Y = H$: derivados del ácido salicílico y sus esteres.
- en el caso en que $Y = CH_3$: derivados de los ácidos orto y metacresotínicos, del ácido metil-6 salicílico y de sus esteres,
- en el caso en que $Y = OH$: derivados de los ácidos gentísicos (ácido di-hidroxi-2,5 benzoico), beta y gamma-resorcínicos (ácidos dehidroxi-2,4 y 2,6 benzoicos) pirocatequínico (ácido dihidroxi-2,3 benzoico) y sus esteres.

Se puede observar que la posición del resto $R - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} - CH_2$ - en la fórmula general arriba indicada, está condicionada por la posición y la naturaleza del sustituyente Y en el núcleo bencénico.

En efecto,

- si $Y = H$, la sustitución del núcleo bencénico del ácido salicílico por el resto $R - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} - CH_2$ - se podrá efectuar en las posiciones : -3, 4, 5 ó 6 (numeración del Belstein),
- si $Y = CH_3$, (caso de los ácidos orto y meta cresotínicos y del ácido metil-6 salicílico), la sustitución del núcleo bencénico no se podrá efectuar más que en las posiciones -3 ó -5,
- si $Y = OH$, (caso de los ácidos 2,3 2,4 2,5 y 2,6 dihidroxibenzoicos) la sustitución del núcleo bencénico no se podrá efectuar más que en las posicio-

286931



nes -3 ó 5,

- si Y = OH, (caso de los ácidos 2,3 2,4 y 2,6 dihidroxibenzoicos) la sustitución del núcleo bencénico no se podrá efectuar mas que en las posiciones -3 ó 5.

5 La invención se comprenderá mejor gracias a los ejemplos que siguen, dados a título no limitativo.

En estos ejemplos, las temperaturas están dadas en grados Celsius. Los puntos de fusión han sido determinados en la microplaca de caldeo de Kofler.

10 Estos nuevos derivados pueden ser purificados eventualmente mediante métodos físicos tales como: cristalización, destilación, cromatografía, o químicos, tales como: formación de sales, cristalización de las mismas y descomposición en medio alcalino.

15 Las sales de adición de los compuestos que son bases fuertes, pueden ser obtenidas por la acción de los nuevos derivados sobre ácidos en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos, se utilizan alcoholes, éteres, cetonas; como disolvente mineral, se utiliza con
20 ventaja el agua; como ácidos utilizados para la formación de estas sales de adición, se pueden citar en la serie mineral: los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metano-sulfónico, fosfórico, en la serie orgánico, los ácidos acético, maleico, fumárico, oxálico, tartárico, cítrico,
25 benzoico, etc.

Finalmente, ciertos cuerpos de estos que son esteres y ácidos, son fáciles de transformar del éster en el ácido correspondiente por hidrólisis y, recíprocamente, del ácido al éster correspondiente por esterificación:
30 por ejemplo, la hidrólisis de 7,8 g de (metoxi-2'fenil)-1

286931

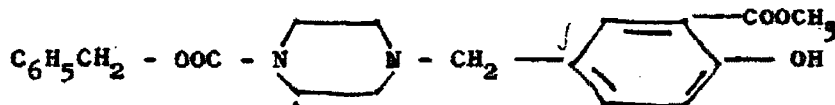


(acetoxi-3' carbometoxi-4' bencil)-4 piperazina, por ebullición durante 1 hora en 37 cm³ de ácido clorhídrico al 4%, dá después de cristalización en agua, 6,8 g de diclorhidrato de (metoxi-2" fenil)-1 (hidroxi-3' carbometoxi-4' bencil)-4 piperacina, que funde a 215-217°. Rendimiento: 80%.

EJEMPLO I

(Hidroxi-4' carbometoxi-3' bencil)-1 carbobenzo-
xi-4 piperacina.

10



15

A una solución de 60 g de carbobenzoxi piperacina en 300 cm³ de tolueno anhidro que contiene 27,5 g de trietilamina, se le añaden en 5 minutos y a 60°, 65,7 g de cloruro de carbometoxi-3 hidroxi-4 bencilo, que funde a 60°. Después, se lleva la mezcla a reflujo durante 5 horas.

20

Al cabo de este tiempo, se enfría y se añaden 700 cm³ de agua para disolver el clorhidrato de trietilamina que ha precipitado; se decanta y se extraen varias veces las soluciones toluénicas con ácido metano sulfónico al 10%. Las soluciones ácidas se reúnen y se lavan con éter. Seguidamente, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae la base oleosa con cloroformo. Después de secado sobre carbonato de potasio anhidro y de evaporación del disolvente, se obtienen 80 g de base con una pureza del 99% de la teoría, y cuyo oxalato ácido preparado en el seno del etanol, funde a 172°C.

30

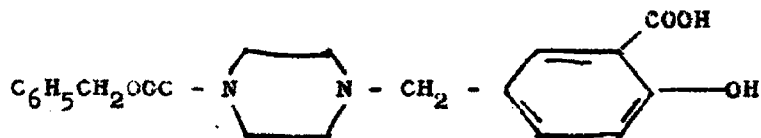
286931



El cloruro de carbometoxi-3 hidroxio-4 bencilo de partida (Eb/O,9 = 126°C, P.F. = 63-65°C) ha sido preparado por clorometilación del salicilato de metilo, en el seno del ácido clorhídrico, en presencia de metilal, según la patente alemana de Bayer nº 113.723 del 15 de enero de 1899.

Según el mismo procedimiento han sido preparados:

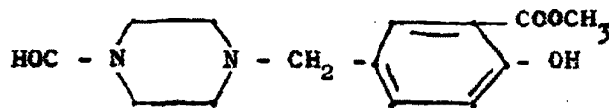
a) (Hidroxi-4' carboxi-3' bencil)-1 carbobenzoxi-4 piperacina



15 empleando el cloruro de carboxi-3 hidroxio-4 bencilo (P.F. = 170°C) preparado por clorometilación del ácido salicílico, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Rendimiento: 90% - La base funde a 141-145°C (descomposición).

b) (Hidroxi-4' carbometoxi-3' bencil)-1 formil-4 piperacina

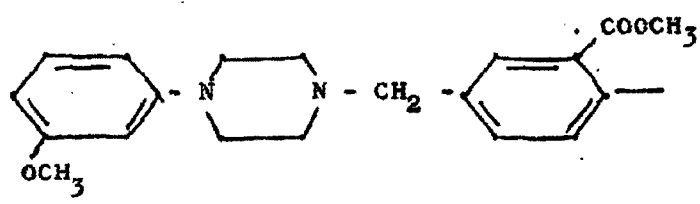


25 según el ejemplo 1, a partir de la formil-4 piperacina.

Rendimiento: 70% - Maleato ácido, P. F. = 151-155°C.

c) (Hidroxi-4' carbometoxi-3' bencil)-1 (metoxi-3" fenil)-4 piperacina

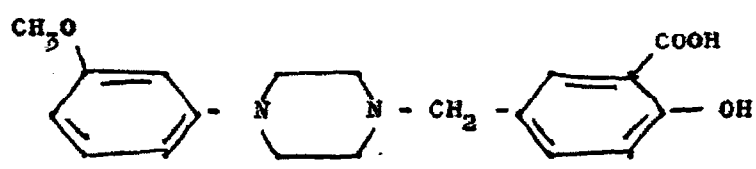
30



5 según el Ejemplo 1, a partir de la m-metoxi fenil piperacina.

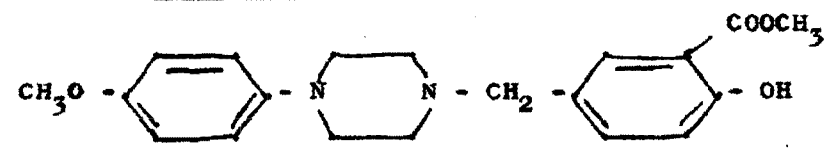
Rendimiento: 70%. La base funde a 80-82º. El diclorhidrato funde a 166-168ºC (descomposición)

10 El ácido correspondiente, la (hidroxi-4' carboxi-3' bencil)-1 (metoxi-3" fenil)-4 piperacina



15 ha sido preparado con un rendimiento del 76%. El diclorhidrato funde a 155-163ºC, con descomposición.

d) (Hidroxi-4' carbometoxi-3' bencil)-1 (Metoxi 4" fenil)-4 piperacina



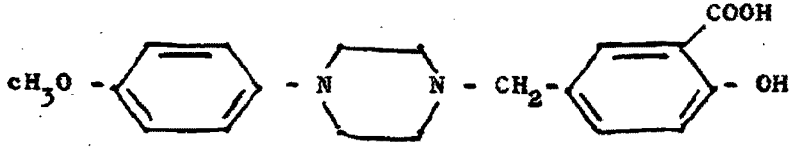
20 según el Ejemplo 1, a partir de la p-metoxifenil piperacina.

25 Rendimiento: 80%. La base funde a 85-89º. El diclorhidrato funde a 160-165º (descomposición).

El ácido correspondiente, la (hidroxi-4' carboxi-3' bencil)-1 (metoxi-4" fenil)-4 piperacina

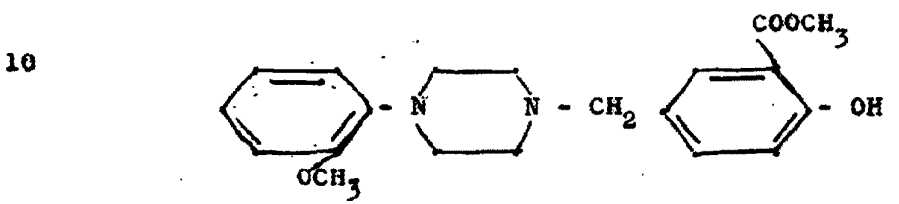
30

286931



5. ha sido preparado con un rendimiento del 50%. El diclorhidrato correspondiente funde a 150-153° (descomposición).

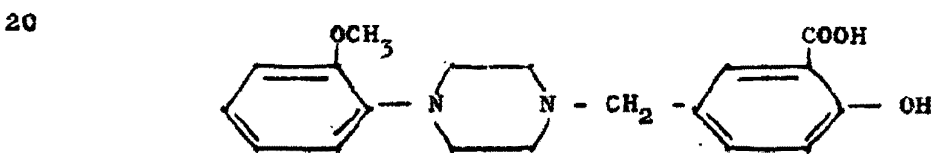
e) (Hidroxi-4' carbometoxi-3' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperazina



según el ejemplo 1, a partir de la o-metoxi fenilpiperacina.

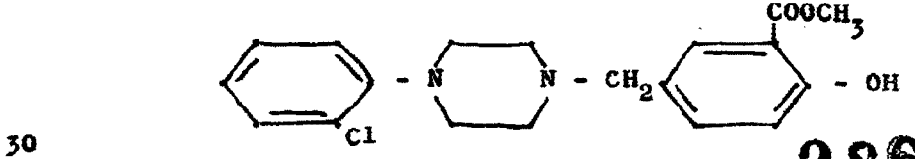
15 Rendimiento 42%. La base funde a 110-118°C. El diclorhidrato correspondiente funde a 165-171° - (con descomposición).

El ácido correspondiente, la (hidroxi-4' carboxi-3' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperacina



ha sido preparado con un rendimiento del 43%. El diclorhidrato funde a 169-172° (con descomposición).

25 f) (Hidroxi-4' carbometoxi-3' bencil)-1 (cloro-2" fenil)-4 piperacina



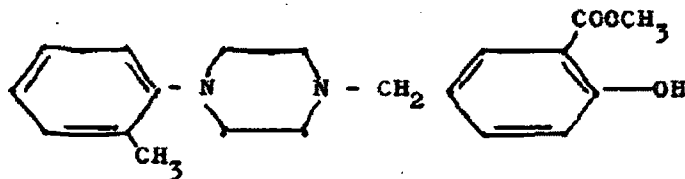
286931

10 A

según el ejemplo 1, a partir de la orto cloro fenil-piperacina.

Rendimiento 59%. El diclorhidrato funde a 119-122º con descomposición.

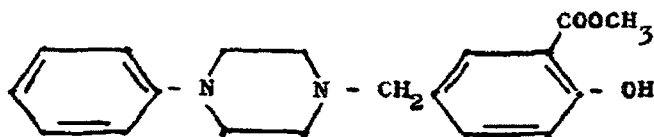
5 g) (Hidroxi-4' carbometoxi-3' bencil)-1 (metil-2" fenil)-4 piperacina



según el Ejemplo 1, a partir de la orto tolil-piperacina.

Rendimiento 58%. El diclorhidrato funde a 174-184º con descomposición.

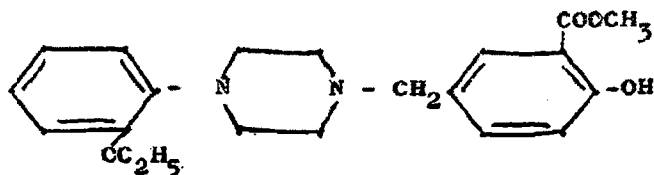
15 h) (Hidroxi-4' carbometoxi-3' bencil)-1 Fenil-4 piperacina



según el ejemplo 1, a partir de la fenilpiperacina.

Rendimiento 90%. El diclorhidrato funde a 165-170º con descomposición.

25 i) (Hidroxi-4' carbometoxi-3' bencil)-1 (etoxi-2" fenil)-4 piperacina



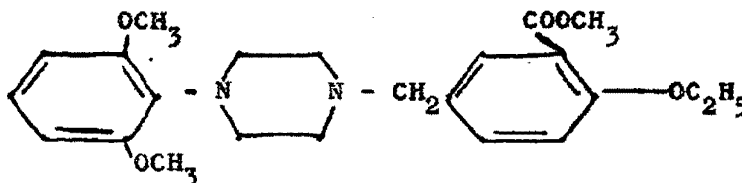
según el ejemplo , a partir de la ortoetoxi-fenil piperacina que hierve a 130º bajo 0,9 mm de mercurio.

22031



Rendimiento: 70%. El diclorhidrato funde a 169-172°C con descomposición.

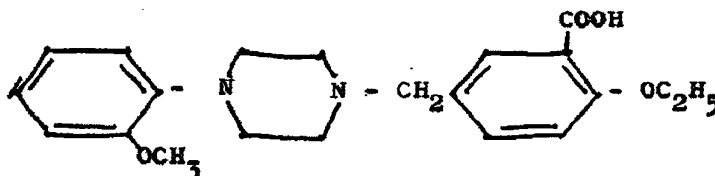
j) (Etoxi-4' carbometoxi-3' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperazina



según el ejemplo 1, a partir de la orto,metoxi fenil piperacina y del bromuro de (etoxi-4 carbometoxi-3 bencil), que hierve a 140-146°, bajo 0,5 mm de mercurio ($n_D^{20} = 1,5645$).

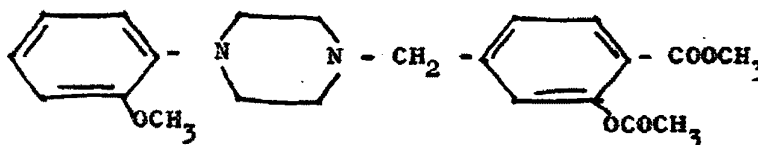
El diclorhidrato funde a 201-203°C con descomposición.

15 El ácido correspondiente, la (etoxi-4' carboxi-3' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperacina.



20 ha sido preparado con un rendimiento del 40%. El diclorhidrato funde a 143-146° (con descomposición)

k) (Acetoxi-3' carbometoxi-4' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperacina



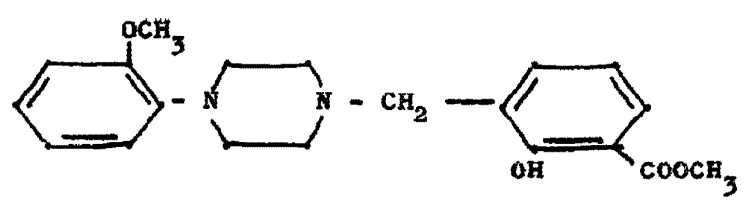
según el ejemplo 1, a partir de la orto metoxi fenil piperacina y del bromuro de acetoxi-3 carbometoxi-4 bencilo. Rendimiento: 54%. El diclorhidrato funde a 130°C.

286931

7
10 APR 1952

El derivado bromado de partida, ha sido preparado por bromación con ayuda de N-bromosuccinimida en CCl_4 , en presencia de peróxido de benzoilo del acetoxi-2 metil-4 benzoato de metilo, que hierve a 92-102°C, bajo 0,01 mm de mercurio, preparado el mismo por acilación del metacresotinato de metilo por el anhídrido acético en ácido acético a 70°C, en presencia de trazas de ácido sulfúrico.

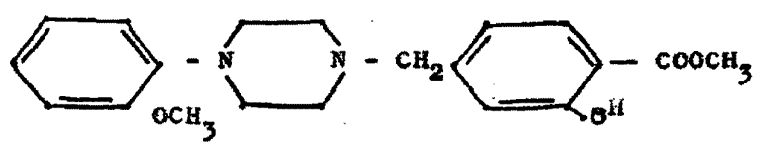
1) (Hidroxi-2' carbometoxi-3' bencil)-1 (metoxi-2'' fenil)-4 piperacina



15 obtenida por hidrólisis del derivado acetilado correspondiente, preparado este mismo a partir de la orto metoxifenil piperacina. Rendimiento: 31%. El diclorhidrato funde a 151-156°C con descomposición. La base funde a 114-117°C.

El bromuro de acetoxi-2 carbometoxi-3 bencilo de partida que funde a 100°C, ha sido preparado según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, a partir del metil-3 acetoxi-2 benzoato de metilo: P.E. 90-95°C bajo 0,01 m/m (n_D^{20} 1,5115).

2) (Hidroxi-3' carbometoxi-4' bencil)-1 (metoxi 2'' fenil)-4 piperazina

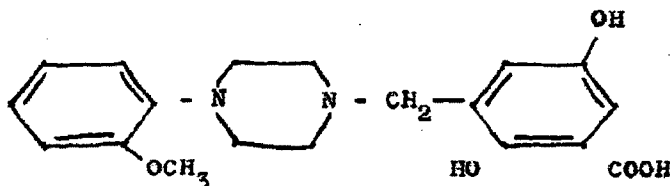


30 según el ejemplo 1k). Rendimiento: 80%. Punto de fusión



del diclorhidrato 215-217°. (Por hidrólisis).

n) (Dihidroxi-2', 5' carboxi-3' bencil)-1 (metoxi-2'' fenil)-4 piperacina

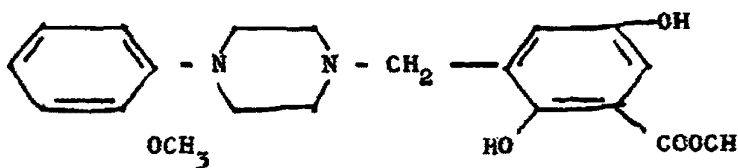


preparado a partir de la (metoxi-2' fenil)-1 piperacina y del cloruro de diacetoxi-2,5 carbometoxi-3 bencilo.

10 Rendimiento: 67%. La base funde a 217-225°C.

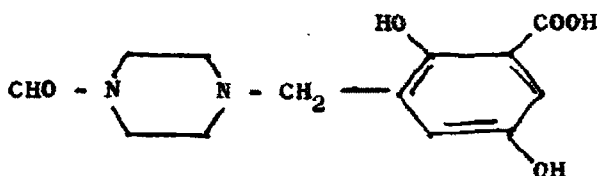
El clorhidrato funde a 200-205° (con descomposición).

El éster correspondiente, el (dihidroxi-2,5 carbometoxi-3 bencilo)-1 (metoxi-2'' fenil)-4 piperacina.



ha sido preparado con un rendimiento análogo. Su diclorhidrato funde a 250°-255°.

o) (Dihidroxi-2', 5' carboxi-3' bencil)-1 formil-4 piperacina

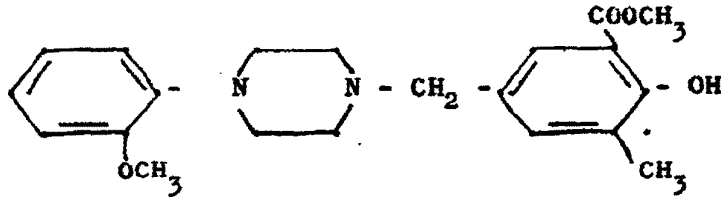


ha sido preparado a partir de la formil piperacina y del cloruro correspondiente.

p) (Metil-3' hidroxi-4' carbometoxi-5' bencil)-1 (metoxi-2'' fenil)-4 piperacina

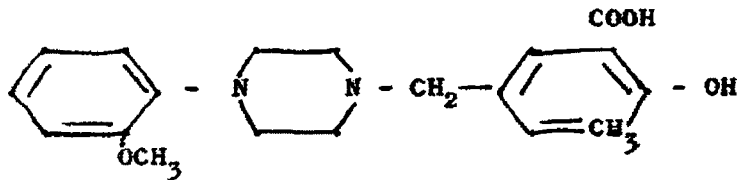
30

286931



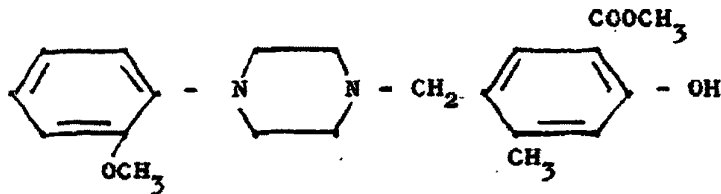
ha sido preparado a partir del cloruro de metil-hidroxi-4 carbometoxi-5 bencilo. El diclorhidrato funde a 140-150° (con descomposición).

10 El ácido correspondiente, la (Metil-3' hidroxi-4' carboxi-5' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperacina.



ha sido obtenido con un rendimiento del 50%. El diclorhidrato funde a 164-167° (descomposición).

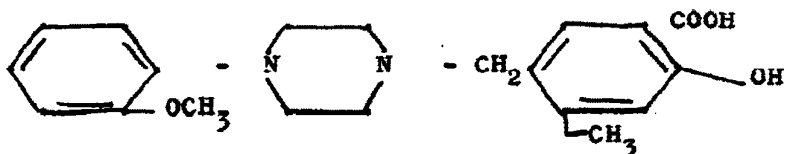
20 q) (Metil-2' hidroxi-4' carbometoxi-5' bencil)-1 (metoxi-2" fenio)-4-piperacina



ha sido preparado a partir del cloruro de metil-2-hidroxi-4 carbometoxi-5 bencilo con un rendimiento del 30%. El diclorhidrato funde a 167-177° (con descomposición).

30 El ácido correspondiente, la (metil-2' hidroxi-4' carboxi-5' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperacina.

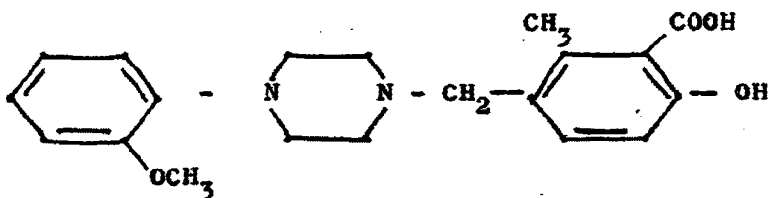
286931



ha sido obtenido un rendimiento análogo. El diclorhidrato funde a 154-162° (con descomposición).

r) (Metil-2' carboxi-3' hidroxi-4' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperacina

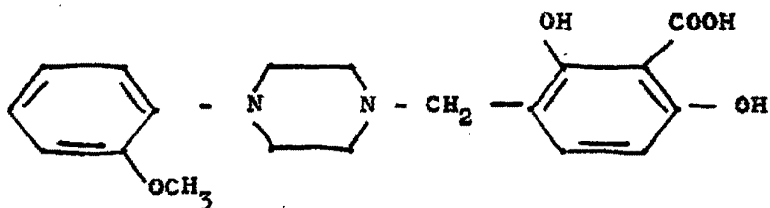
10



15 por hidrolisis del éster correspondiente, obtenido el mismo a partir del cloruro de metil-2 carbometoxi-3 hidroxi-4 bencilo, con un rendimiento del 40%. El diclorhidrato funde a 193-195° (con descomposición).

s) (Dihidroxi-2', 4' carboxi-3' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperacina

20



25 por hidrolisis del éster correspondiente, obtenido el mismo a partir del cloruro de dihidroxi-2,4 carbometoxi-3 bencilo. El diclorhidrato funde a 158-164° (con descomposición).

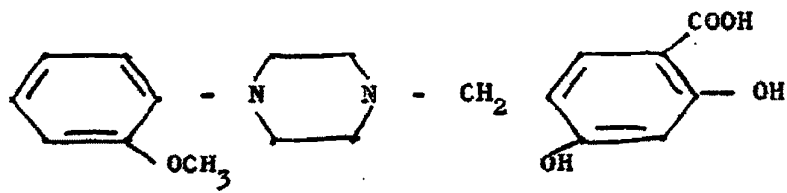
t) (Dihidroxi-2', 4' carboxi-5' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperacina

30

286931



5.



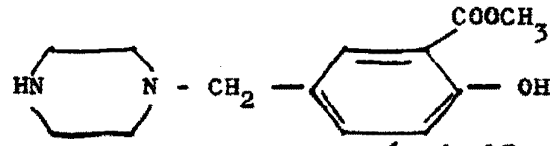
por hidrolisis del éster correspondiente, obtenido el mismo a partir del cloruro de dihidroxi-2,4 carbometoxi-5 bencilo. El diclorhidrato funde a 170-176° (con descomposición).

10

EJEMPLO 2

(Carbometoxi-3' hidroxi-4' bencil)-1 piperacina

15



A una suspensión de 17 g de hexahidrato de piperacina en 100 cm³ de metanol, se añaden 7,4 cm³ de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,19) de manera que se forme el monoclóridato de piperacina; esta formación se acompaña de disolución. A la solución obtenida, se le añaden, a 70°C, 9 g de cloruro de carbometoxi-3 hidroxi-4 bencilo, en un espacio de 5 minutos y, después, se calienta la mezcla durante 1 hora a 70°: se forma un precipitado abundante de diclorhidrato de piperacina.

20

25

Seguidamente, se enfría, se filtra la sal y se expulsa el disolvente bajo presión reducida; el residuo oleoso obtenido, se acidifica hasta pH 2 con ácido clorhídrico al 20%; se extrae la solución varias veces con éter y se alcaliniza fuertemente con carbonato potásico.

30

La solución alcalina saturada se extrae varias veces con

286931



cloroformo, y el cloroformo se seca sobre CO_3K_2 anhidro. Después de evaporar el disolvente bajo presión reducida, se obtienen 8,75 g de base oleosa bruta, cuyo diclorhidrato preparado en el seno de isopropanol, cristaliza en forma hidratada:

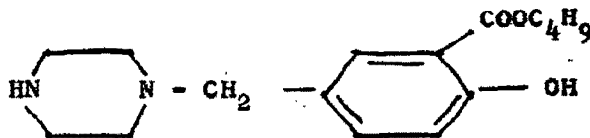
Rendimiento: 62%

con 0,5 moléculas de agua funde a 165-171º (con descomposición)

con 1 moléculas de agua funde a 180-185º (con descomposición)

10

El éster butílico correspondiente, la (carbutoxi-3' hidroxi-4' bencil)-1 piperacina

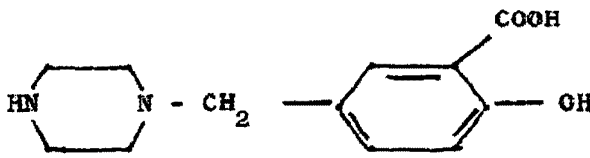


15

ha sido preparado con un rendimiento del 40%.

El diclorhidrato funde a 160-166º (con descomposición).

El ácido correspondiente, la (carboxi-3' hidroxi-4' bencil)-1 piperacina



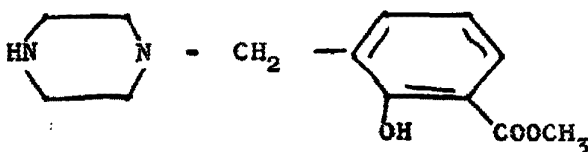
20

ha sido preparado con un rendimiento del 61%. El clorhidrato funde a 205-210º (con descomposición).

25

Según el mismo procedimiento se han preparado:

a) (Hidroxi-2' carbometoxi-3' bencil)-1 piperacina



286931



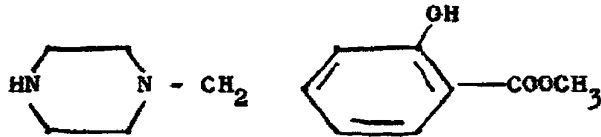
7

a partir del hexahidrato de piperacina y del bromuro de acetoxi-2 carbometoxi-3 bencilo.

Rendimiento: 30%

El diclorhidrato funde a 173-183º (con descomposición).

5 b) (Hidroxi-3' carbometoxi-4' bencil)-1 piperacina

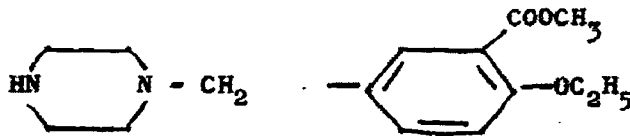


a partir del hexahidrato de piperacina y del bromuro de acetoxi-3 carbometoxi-4 bencilo

Rendimiento: 27%

El diclorhidrato funde a 180-185º (con descomposición).

15 c) (Carbometoxi-3' etoxi-4' bencil)-1 piperacina



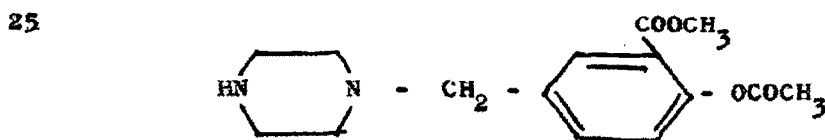
a partir del hexahidrato de piperacina y del bromuro de etoxi-4 carbometoxi-3 bencilo.

20 Rendimiento: 42%

El diclorhidrato funde a 180-192º (con descomposición).

EJEMPLO 3

(Carbometoxi-3' acetoxi-4' bencil)-1 piperacina



30 A una solución de 25 g de piperacina anhidra en 750 cm³ de benceno seco, se le añade, en el espacio de 10 minutos y a una temperatura de 16ºC, una solución de 23,5 g

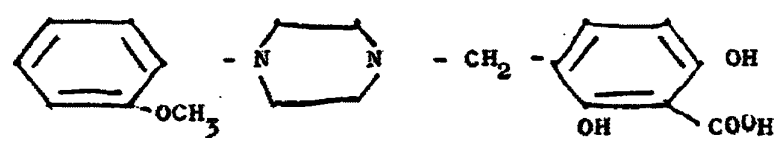


de cloruro de (carbometoxi-3 acetoxi-4) bencilo en 100 cm³ de benceno anhidro. Se forma un abundante precipitado; se deja reaccionar durante 3 horas a la temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, se filtran los cristales de clorhidrato de piperacina formador, se lava la solución bencénica con agua y después se extrae varias veces con ácido metano sulfónico al 10%, a una temperatura de 10°. La solución ácida, lavada con éter se alcaliniza seguidamente con CO₃K₂ y se extrae la solución alcalina varias veces con éter. Después de secar el éter sobre CO₃K₂ y de evaporar el disolvente bajo presión reducida, se recogen 11 g de base oleosa bruta, cuyo di-clorhidrato preparado en el seno de etanol, funde a 212° (descomposición).

El cloruro de partida (P.E./_{0,8} 140-146° - n_D²⁵ = 1,5292) ha sido preparado por acetilación del cloruro de (carbometoxi-3 hidroxí-4) bencilo por medio de anhídrido acético, en presencia de ácido sulfúrico, a 70°C de temperatura.

EJEMPLO 4

(Metoxi-2" fenil)-1 (dihidroxi-2', 5' carboxi-3' bencil)-4 piperacina



A una solución de 5,82 g de (metoxi-2' fenil)-1 piperacina y 14 g de ácido gentísico en 100 cm³ de etanol, se añaden 2,5 cm³ de formol al 40% y se deja reposar la mezcla durante 5 días al abrigo de la luz. Al cabo de este

286931



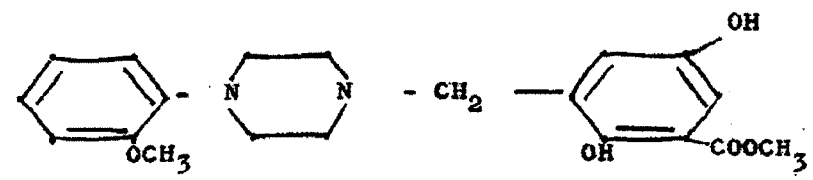
tiempo se filtran con succión los cristales formados; se aislan así 12,1 g de base bruta, que funde a 217-225º.

Mediante la formación del diclorhidrato en el seno de isopropanol, se recogen finalmente 8,8 g de cristales blancos de diclorhidrato de (metoxi-2" fenil)-1 (dihidroxi-2', 5' carboxi-3' bencil)-4 piperacina, que funde a 200-205º con descomposición.

Rendimiento: 67%

El éster metílico correspondiente:

10



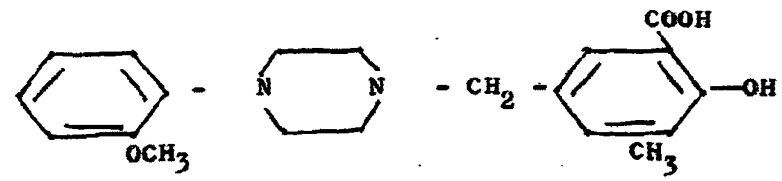
se obtiene por esterificación del precedente por medio de metanol en presencia de ácido sulfúrico. Su diclorhidrato funde a 250-255º (cristalizado en etanol de 90%).

15

Según el procedimiento precedente, han sido preparados:

a) (Metil-3' hidroxi-4' carboxi-5' bencil)-1 (metoxi-2" fenil)-4 piperacina

20



según el Ejemplo 4, empleando ácido ortocresotónico.

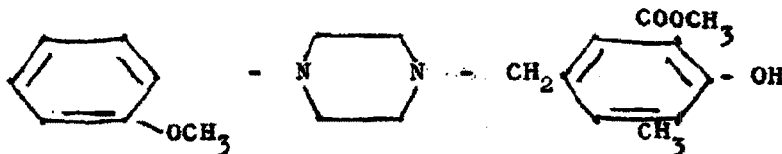
25

Rendimiento: 61%

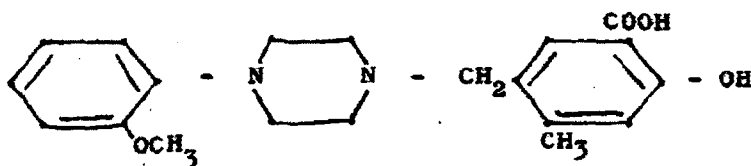
El diclorhidrato funde a 164-167º (descomposición)

El éster metílico correspondiente

30



5. b) (Metil-2' hidroxi-4' carboxi-5' bencil)-1 (me-
toxi-2'' fenil)-4 piperacina



10

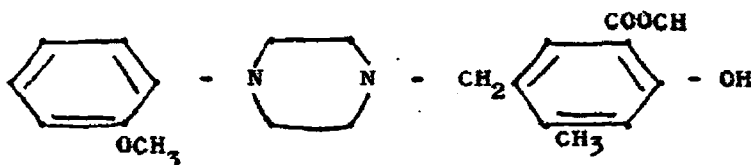
según el Ejemplo 4, empleando ácido meta-cresotínico.

Rendimiento: 29%.

El diclorhidrato funde a 154-162° (con descompo-
sición)

15

El éster metílico correspondiente

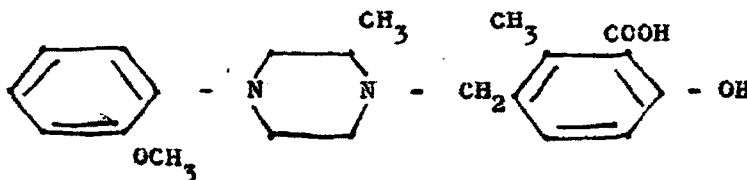


20

El diclorhidrato funde a 167-177° (con des-
composición)

c) (Metil-6' hidroxi-4' carboxi-5' bencil)-1
(metoxi-2'' fenil)-4 piperacina

25



según el Ejemplo 4, empleando ácido metil-6 salicílico.

Rendimiento: 77%.

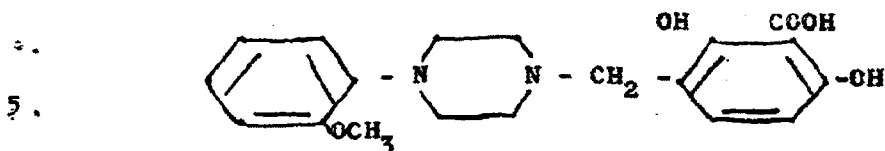
30

El diclorhidrato funde a 193-195° (Con descompo-
sición)

286931



d) (Dihidroxi-4', 6' carboxi-5' bencil)-1
(metoxi-2" fenil)-4 piperacina.

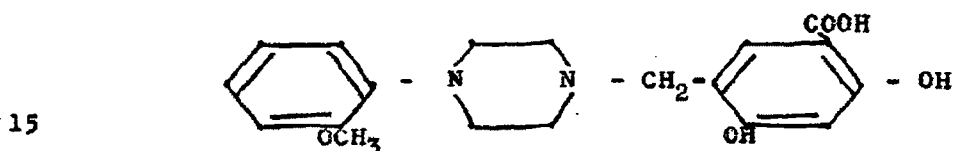


según el Ejemplo 4, empleando el ácido gamma-resorcílico.

Rendimiento: 45%

10 El diclorhidrato funde a 158-164° (con descomposición).

e) (Dihidroxi-2', 4' carboxi-5' bencilo)-1
(metoxi-2" fenil)-4 piperacina

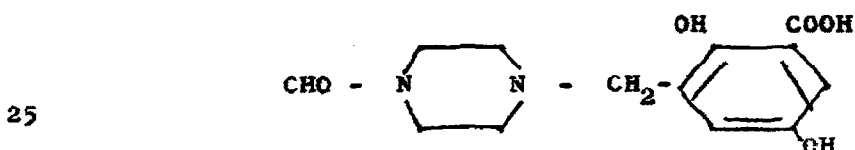


según el Ejemplo 4, empleando el ácido beta-resorcílico.

Rendimiento: 20%.

20 El diclorhidrato funde a 170-176° (con descomposición)

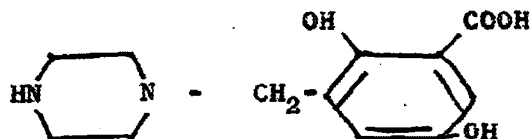
f) (Dihidroxi-2', 5' carboxi-3' bencil)-1
formil-4 piperacina.



según el Ejemplo 4, empleando la formilpiperacina y el ácido gentísico.

Rendimiento: 70%

30 Se obtiene mediante hidrólisis: 286931



5 cuyo diclorhidrato funde a 225-235°, con descomposición.

Los derivados obtenidos según la presente invención son interesantes por razón de sus notables propiedades farmacológicas y terapéuticas. Es importante en particular, su actividad antiinflamatoria y analgésica.

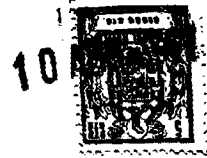
10 Experimentados sobre el edema de la pata de rata, provocado por el caolín, la acción inhibidora de inflamación de ciertos de estos derivados alcanza un 60% y es más importante, para dosis iguales, que la de la fenilbutazona.

15 La acción analgésica medida por el método de la placa caliente y expresada en porcentaje de aumento del tiempo de lamido con relación a los testigos, muestra un crecimiento que alcanza un 100% para ciertos derivados.

20 Por otra parte, la toxicidad de los productos objeto de la invención es débil: la DL 50 por vía intraperitoneal en el ratón, varía entre 218 y 789 mg/kg, siendo bastante grande el margen terapéutico.

25 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 12 de Abril de 1962, bajo el número 14.206 y 7 de Agosto 1962, nº 30.180, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

286931



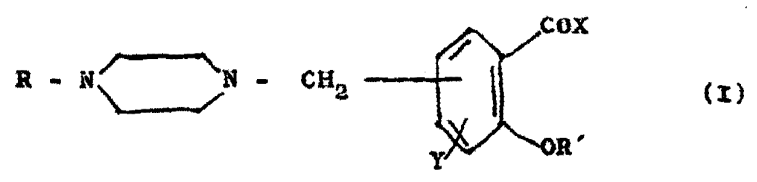
- N O T A -

5

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

1.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido salicílico de la fórmula general:

10



en la cual: a) R representa un sustituyente elegido en el grupo constituido por:

15

- un átomo de hidrógeno, un grupo tal como formilo, acetilo, carbetoxi y carbobenzoxi $-COO-CH_2-C_6H_5$, un núcleo fenilo, un núcleo fenilo sustituido por un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un radical alcoholo inferior de hasta 5 átomos de carbono, un radical alcoxi inferior de hasta 5 átomos de carbono, un grupo metileno dioxo, un grupo nitro y un grupo amino, b) R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un radical alcoholo inferior de hasta 5 átomos de carbono, un radical alcoholeno inferior de hasta 5 átomos de carbono,

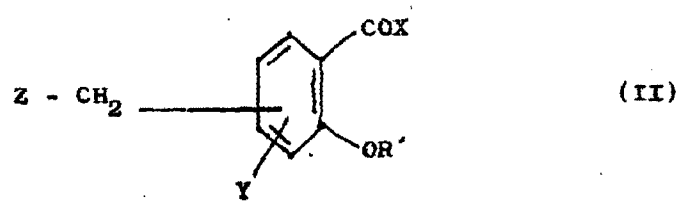
20

25

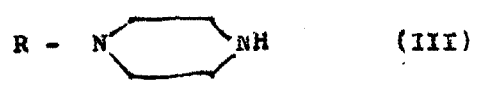
c) Y representa un átomo de hidrógeno, un radical hidróxilo OH y un radical metilo $-CH_3$, d) X representa un radical hidróxilo OH, un grupo alcoxi inferior de hasta 5 átomos de carbono, así como sus sales de adición, caracterizado porque se condensa un derivado de la fórmula:

30

233931



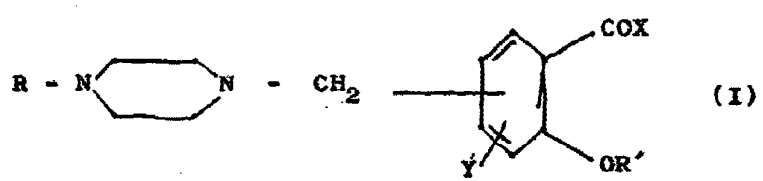
en la cual: a) Z representa un átomo de cloro o bromo,
 b) R', Y y X tienen los mismos significados que en lo que
 precede, sobre una piperacina N-monosustituída de la fórmula:



en la cual R tiene los mismos significados que en lo que
 precede, efectuándose la reacción en un disolvente tal como
 un carburo aromático, y un alcohol de bajo peso molecular,
 a la temperatura de ebullición del disolvente elegido
 (60° a 135°) y en presencia de un agente alcalino aceptador
 de hidracida, tal como K₂CO₃ o trietilamina, o un
 exceso de la piperacina N-monosustituída.

20

2.- Procedimiento de preparación de nuevos
 derivados del ácido salicílico de la fórmula general:



en la cual: a) R representa un sustituyente elegido en
 el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un grupo
 tal como formilo, acetilo, carbetoxi y carbobenzoxi
 COO-CH₂-C₆H₅, un núcleo fenilo, un núcleo fenilo susti-
 tuído por un átomo de halógeno, un radical trifluorome-

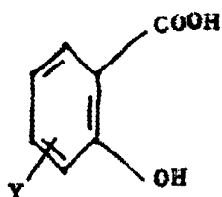
253931

10



tilo, un radical alcohilo inferior de hasta 5 átomos de carbono, un radical alcoxi inferior de hasta 5 átomos de carbono, un grupo metileno dioxi, un grupo nitro y un grupo amino, b) R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un radical alcohilo inferior de hasta 5 átomos de carbono, un radical alcohileno inferior de hasta 5 átomos de carbono, c) Y representa un átomo de hidrógeno, un radical hidróxilo OH y un radical metilo -CH₃, d) X representa un radical hidróxilo OH, un grupo alcoxi inferior de hasta 5 átomos de carbono, así como de sus sales de adición, caracterizado por que se condensa un ácido alcohol de la fórmula:

15



(IV)

20

25

sobre una piperacina N-monosustituída apropiada, en presencia de formol, efectuándose la reacción, disolviendo la piperacina en cuestión en un disolvente polar tal como, especialmente un alcohol de bajo peso molecular, añadiendo una solución acuosa de formol en proporción equimolecular, añadiendo el ácido alcohol sustituido, preferentemente en un gran exceso, y a una temperatura comprendida entre 20 y 50°.

286931



10 ABR 1963

3.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO.

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

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

Madrid, 10 ABR. 1963

P. A.

Alberto de Encinas
[Handwritten signature]