

- 5 AGO. 1964

P.- 26.890

PF/nki 62/617



300123

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 22 de Mayo de 1.964, con el número 300.123

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

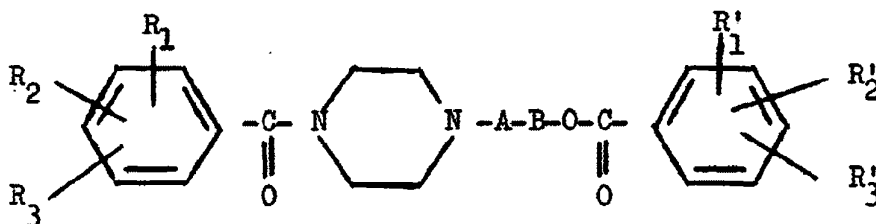
a nombre de EGYESÜLT GYOGYSZER-ES TAPSZERGYAR, entidad húngara, establecida en Kereszturi ut 30-38, Budapest, Hungría, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPERAZINA SUSTITUIDOS ASIMETRICAMENTE"

La presente invención se refiere a nuevos y valiosos derivados de la piperacina, y a un nuevo procedimiento para producir dichos derivados.

Se ha descubierto que los nuevos derivados de piperacina asimétricamente sustituidos, de la fórmula I que sigue:

5



5

10

15

20

25

30

en la cual R_1 , R_2 , R_3 y R'_1 , R'_2 , R'_3 son radicales alcoxi inferiores y uno de cada grupo de tres sustituyentes puede ser también un átomo de hidrógeno, A representa una ca

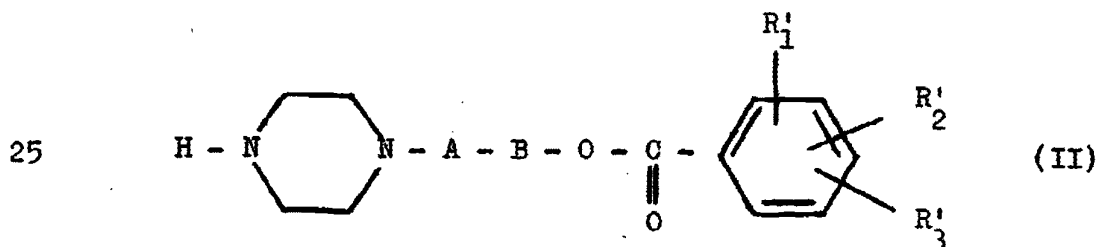
dena alcoholénica recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono con sustituciones discrecionales por átomos de halógeno o interrupciones por átomos de oxígeno, y B representa un enlace químico directo o un grupo $-OA'-$, donde A' tiene el mismo significado que A; así como sus sales por adición de ácido y sus derivados amónicos cuaternarios, tienen valiosas propiedades farmacodinámicas. Estos compuestos tienen efecto tranquilizante, e inhiben el desarrollo de la úlcera experimental. La dosis media eficaz para inhibición de ulcus (ED_{50}), por ejemplo, de hidrocloreuro de 1-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-4- β -(3'',4'',5''-trimetoxibenzoiloxi)-propil]-piperacina, en ratas y en el caso de administración por vía oral, es de 45-50 mg/kg, esto es, sólo un 3,3% del valor LD_{50} . El mecanismo del efecto de estos nuevos compuestos es diferente del de los compuestos antiulcerógenos ya conocidos, porque los nuevos compuestos de la invención no tienen efecto anticolinérgico alguno. También inhiben en los ratones la hipermotilidad que tiene su origen en el reflejo de orientación, y se oponen al efecto de las drogas estimulantes con actividad sobre el hipotálamo (como la mezca



lina, morfina, dietilamida del ácido lisérgico). Estos com-
puestos presentan la importante ventaja de tener poca to-
xicidad aguda y crónica y ser fácilmente solubles en agua;
esta última propiedad permite asimismo su administración
5 terapéutica por vía parenteral. La dosis media eficaz
(ED₅₀) del éster con ácido 3',4',5'-trimetoxibenzoico de
la N-3,4,5-trimetoxi-benzoil-N'-beta-oxietil-piperacina
en la inhibición de la hipermotilidad de orientación en ra-
tones, en el caso de administración intraperitoneal es de
10 120 mg/kg; en las ratas de 150 mg/kg; el éster con ácido
3',4',5'-trimetoxibenzoico de la N-3,4,5-trimetoxibenzoil
-N'-beta-oxipropil-piperacina presenta valores ED₅₀ análo-
gos, de 56 mg/kg en ratones y de 50 mg/kg en ratas. Los
valores LD₅₀ de estos dos compuestos son, en el caso de
15 administración intraperitoneal, de 400 a 500 mg/kg, y de
1200 a 1500 mg/kg en el de administración oral. Los demás
compuestos de la fórmula I presentan valores ED₅₀ y LD₅₀
análogos.

Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden
20 prepararse de una de las siguientes maneras:

a) poniendo en reacción un derivado de piperaci-
na de la fórmula II que sigue:



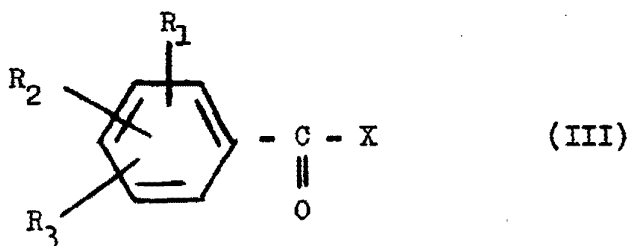
en la cual R₁' , R₂' , R₃' , A y B tienen el mismo significado
que antes, con un derivado reactivo como, por ejemplo, un
30 halogenuro o éster de un ácido benzoico alcoxi-sustituído

300/23



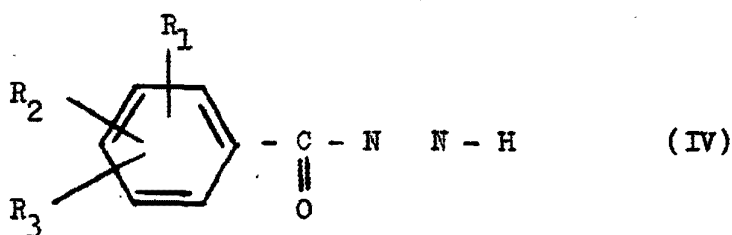
- 5

de la fórmula III:

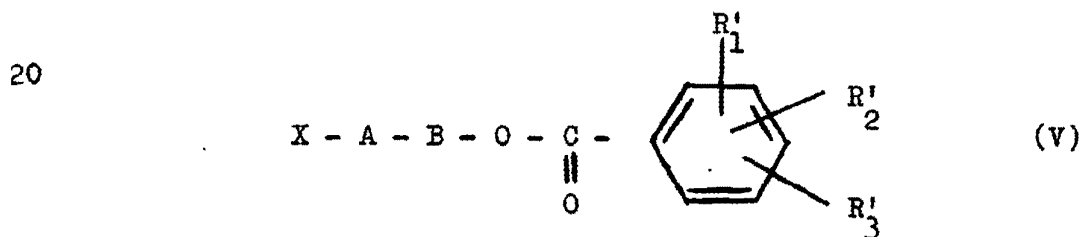


donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes,
y X representa un residuo reactivo, de preferencia un átomo de halógeno; o bien

10 b) poniendo en reacción un derivado de piperacina de la fórmula IV:

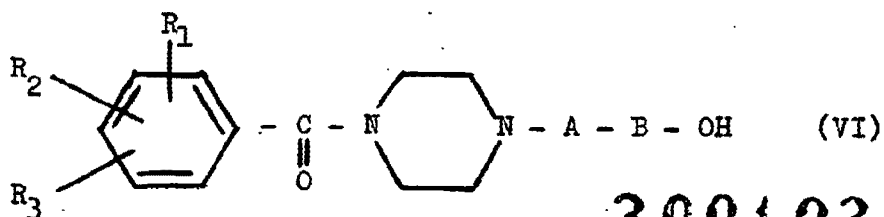


donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes,
con un compuesto de la fórmula V que sigue:



25 donde R'_1 , R'_2 , R'_3 , A, B y X tienen el mismo significado que antes; o bien

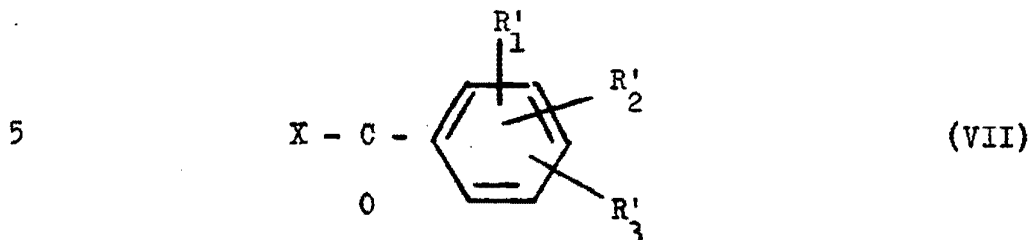
c) esterificando un derivado de piperacina de la fórmula VI:



300123

- 5 AGO

donde R_1 , R_2 , R_3 , A y B tienen el mismo significado que antes, con un compuesto de la fórmula VII que sigue:



donde R'_1 , R'_2 , R'_3 y X tienen el mismo significado que antes.

10 Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden usarse terapéuticamente en forma de bases libres, o de las sales atóxicas por adición de ácido (por ejemplo, hidroclo-
15 ros, sulfatos, fosfatos, etanosulfonatos, fumaratos, maleatos, succinatos, tartratos, ascorbinatos, etc.), o de derivados cuaternarios. Dichas sales por adición de ácido y dichos derivados cuaternarios pueden prepararse por métodos ya conocidos de las personas versadas en la materia.

20 La invención se ilustra con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

25 Se disuelve 4-(beta-hidroxietil)-piperacina (20 g) en 200 ml de cloroformo anhidro, se añade trietilamina (34 g) a la solución y a la mezcla, agitada y enfriada, se le añade gota a gota una solución de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (76 g) en cloroformo anhidro (450 ml). La mezcla de reacción se deja reposar toda la noche, y después se lava con solución de hidrocarbonato
30 sódico y con agua. El cloroformo es separado por destila-



ción, y el residuo se lava con agua y se vuelve a disolver en cloroformo. Se evapora el cloroformo, se disuelve el residuo en acetona y se añade solución anhidra etanólica de ácido clorhídrico. De la solución precipita el hidrocloreuro de 1-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-4-β-(3'',4'',5''-trimetoxibenzoiloxi)-etil-γ-piperacina. El producto, después de recristalizado a partir de la acetona, funde a 189°-191°C.

El derivado cuaternario de este compuesto, preparado poniendo en reacción una solución de la base libre con yoduro de metilo, funde a 123°-125°C.

Ejemplo 2

Se repite el procedimiento del ejemplo 1, pero usando como material de partida, en lugar del cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, una cantidad equivalente de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo. El hidrocloreuro de 1-(3',4'-trimetoxibenzoil)-4-β-(3'',4''-dimetoxibenzoiloxi)-etil-γ-piperacina obtenido de esta manera funde a 109°-112°C, después de recristalizado partiendo de una mezcla de éter y etanol anhidros.

Ejemplo 3

Se repite el procedimiento del ejemplo 1, pero usando como material de partida, en lugar de 4-(beta-hidroxi-etil)-piperacina una cantidad equivalente de 4-(beta-hidroxi-propil)-piperacina. El hidrocloreuro de 1-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-4-β-(3'',4'',5''-trimetoxibenzoiloxi)-propil-γ-piperacina así obtenido funde a 173°-175°C después de recristalizado partiendo de etanol anhidro.



2
Ejemplo 4

Se repite el procedimiento del ejemplo 1, pero usando como material de partida, en lugar de la 4-(beta-hidroxi-
5 (gamma-hidroxipropil)-piperacina una cantidad equivalente de 4-
1-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-4-[gamma-(3",4",5"-tri-
-metoxibenzoiloxi)-propil]-piperacina así obtenido funde a 186°-188°C después de recristalizado partiendo de etanol anhidro.

10
Ejemplo 5

Se disuelve sodio metálico (0,8 g) en etilenglicol (25 g), y a esta solución se añade una solución de
15 1-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-4-(2"-cloroetil)-piperacina en benceno anhidro (50 ml). La mezcla se calienta sin dejar de agitar, y a las dos horas se separa por destilación el benceno. El residuo se sigue agitando durante 16 horas más a la temperatura ambiente, y luego se sacude la
mezcla, se separa la fase de benceno y se vuelve a sacudir con 30 ml de una solución de ácido clorhídrico acuoso
20 el 10%. El extracto ácido acuoso se hace alcalino añadiendo carbonato potásico, y se somete a extracción con cloroformo. El extracto con cloroformo es evaporado a sequedad, el residuo se disuelve en éter anhidro y luego se añade a la
25 solución ácido clorhídrico etanólico anhidro. El hidrocloreuro de 1-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-4-[2"(beta-hidroxi-
etil)-piperacina precipitado funde a 196°-197°C después de recristalizado a partir de etanol anhidro.

El hidrocloreuro de 1-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)
30 -4-[2"-(beta-hidroxi-
300123



disuelve en cloroformo anhidro (30 ml), y a la solución se añaden 1,4 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo. La solución se pone en reflujo durante 6 horas, se enfría y se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. A continuación se separa por destilación el cloroformo, se disuelve el residuo en éter anhidro y se añade a la solución ácido clorhídrico etanólico anhidro. El hidrocioruro de 1-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-4- \lceil 2''-(beta-hidroxi-etoxi)-etil \lceil -piperacina, en esta forma de éster del ácido 3''',4''',5'''-trimetoxibenzoico, funde a 158°-160°C después de recristalizado a partir del etanol anhidro.

Ejemplo 6

Se disuelven 1,7 g de N- \lceil 2-(beta-hidroxi-etoxi)-etil \lceil -piperacina y 3 ml de trietilamina en 50 ml de cloroformo anhidro, y a la solución enfriada se añade cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (4,7 g). La mezcla se pone en reflujo durante 6 horas, y luego es enfriada y sacudida o batida con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La solución de cloroformo separada se pone a evaporar, el residuo se disuelve en éter anhidro y a la solución se añade ácido clorhídrico etanólico anhidro. El hidrocioruro de éster con ácido 3''', 4''', 5'''-trimetoxibenzoico de 1-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-4- \lceil 2''-(beta-hidroxi-etoxi)-etil \lceil -piperacina funde a 158°-160°C después de recristalizado a partir de etanol anhidro.

Ejemplo 7

Se disuelven 5,2 g de 4-beta-hidroxi-etil-piperacina en 50 ml de benceno abs., y se añade a esta solución,

300123



- 5 10

gota a gota y agitando, una solución de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (4,62 g) en benceno abs. (150 ml). Se deja estar la mezcla toda la noche, y luego se separa el precipitado por decantación y se evapora a sequedad la solución bencénica. Como residuo se obtiene 1-(3',4',5'-dimetoxibenzoil)-4-(beta-hidroxietil)-piperacina. El fumarato de este compuesto (preparado en solución etanólica abs.) funde a 184°-186°C.

De esta base se toman 4 g que, con 2 ml de trietilamina, se disuelven en 50 ml de cloroformo abs., y a esta solución se añaden gradualmente, sin dejar de enfriar, una solución de cloruro de 3,5-dimetoxi-4-butoxibenzoilo (3,7 g) en cloroformo abs. (20 ml). La mezcla de reacción se sigue tratando luego como en el ejemplo 1, obteniéndose hidrocioruro de 1-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-4-[beta-(3'',5''-dimetoxi-4''-butoxibenzoiloxi)-etil]-piperacina. El producto, después de recristalizado a partir de etanol abs., funde a 185°-187°C.

Ejemplo 8

Se prepara 1-(3',5'-dimetoxi-4'-butoxibenzoil)-4-(beta-oxietil)-piperacina, y se transforma en el éster de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, de manera análoga a la descrita en el ejemplo 7. El hidrocioruro de la 1-(3',5'-dimetoxi-4'-butoxibenzoil)-4-[beta-(3'',4'',5''-trimetoxibenzoiloxi)-etil]-piperacina así obtenida funde a 89°-91°C.

Ejemplo 9

Se añade trietilamina (8,9 g) a una solución de 4-beta-hidroxibutil-piperacina (5,45 g) en dicloroetano se

300123

- 5 AGO.



co (86 ml); a continuación a la mezcla enfriada y agitada se añade gota a gota a lo largo de 2 1/2 horas una solución de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (20 g) en dicloroetano seco (82 ml). La mezcla de reacción se hace hervir luego a reflujo durante 3 horas, se separa por fil 5 tración el hidrocioruro de trietilamina precipitado, el filtrado se lava primero con una solución acuosa de bicarbonato sódico y luego con agua, y el dicloroetano se sepa 10 ra por destilación. El residuo se disuelve en etanol abs. hirviendo. Al cabo de 2-3 horas de reposo, se separa por filtración el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico precipitado. Añadiendo ácido oxálico al filtrado, se precipita el oxalato de la 1-(3',4',5'-tri-metoxibenzoil)-4-[beta-(3",4", 5"-trimetoxibenzoiloxi)-butil]-piperacina; tras recrista- 15 lizar con etanol abs., este producto funde a 143º-146ºC, con descomposición.

N O T A

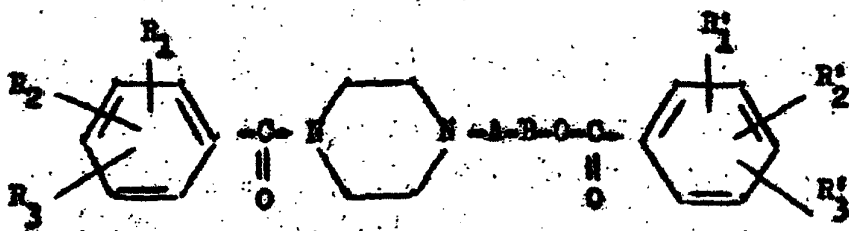
20

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

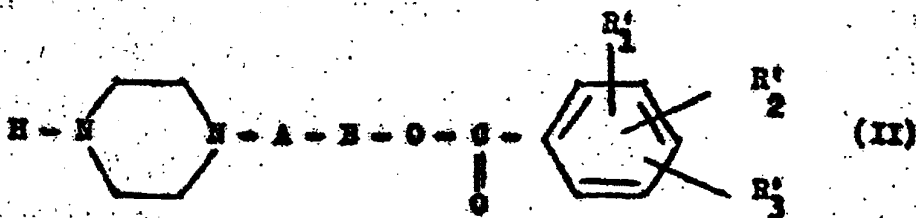
25

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperacina sustituidos asimétricamente, de la fórmula general I

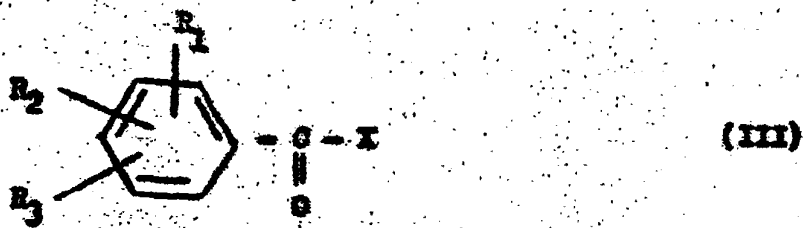
300123



5
 en donde R_1 , R_2 y R_3 , así como R'_1 , R'_2 y R'_3 significan
 grupos alcoxi iguales o diferentes que contienen de 1 a 4
 10 átomos de carbono, pero cada uno de estos tres sustituyen-
 tes puede significar también hidrógeno, A es una cadena
 alcorilénica recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbo-
 no, la cual está sustituida eventualmente por átomos de
 halógeno o está interrumpida mediante átomos de oxígeno, B
 representa un enlace químico directo o un grupo $-O A'$ en
 15 donde A' tiene el mismo significado que A, así como de
 sus sales por adición de ácido y derivados cuaternarios,
 caracterizado por que: a) se hace reaccionar un derivado
 de piperacina de la fórmula general II

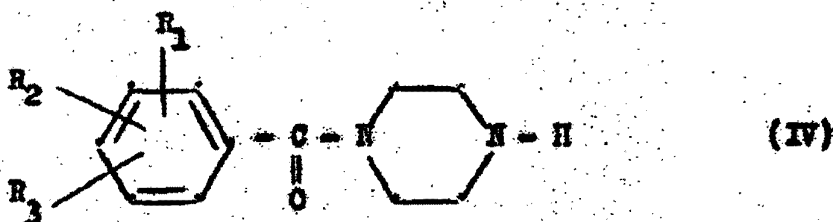


25 en donde R'_1 , R'_2 , R'_3 , A y B poseen la anterior significa-
 ción, con un derivado susceptible de reaccionar, como por
 ejemplo halógeno, éster o amida de un ácido benzoico
 sustituido por alcoxi de la fórmula general III

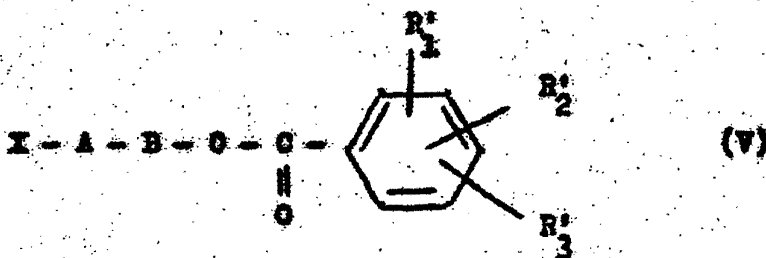


en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación anterior, mientras que X significa un grupo susceptible de reaccionar, preferentemente un átomo de halógeno; o b) hace reaccionar un derivado de piperacina de la fórmula general

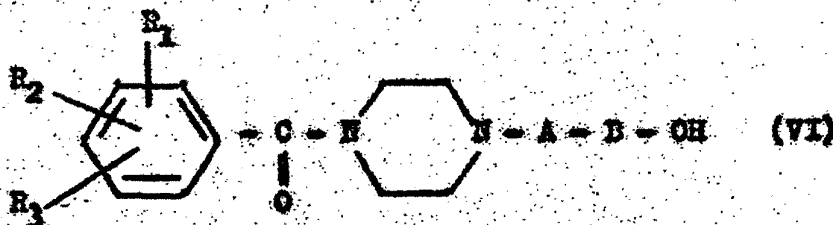
IV



en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación anterior, con una combinación de la fórmula general V



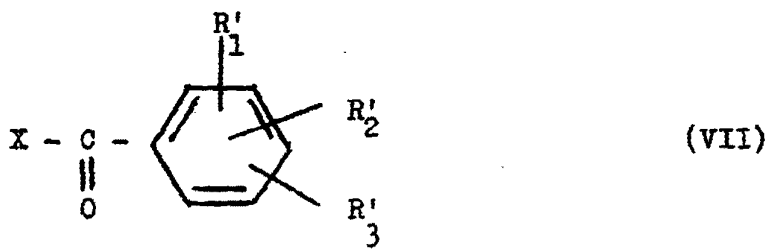
donde R'_1 , R'_2 , R'_3 , A, B y X tienen la significación anterior; o c) se esterifica un derivado de piperacina de la fórmula general VI



donde R_1 , R_2 , R_3 , A y B tienen el significado anterior, con una combinación de la fórmula general VII



- 3 AGO



5

en donde R'₁, R'₂, R'₃ y X tienen la significación anterior, y eventualmente, los productos obtenidos mediante los métodos anteriores se transforman de manera de por sí conocida en sales por adición de ácido o en derivados cuaternarios.

10

2.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperazina sustituidos asimétricamente.

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

15

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 5 AGO. 1964

P. A.

Alberto de Echebur
Por Echebur

300123

G.D.S.

M. Ob