

305771



PATENTE DE INVENCION

SC 2414

30 5771

*Memoria Descriptiva*

*sobre*

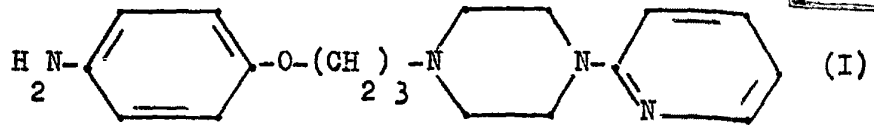
"Procedimiento de preparación de derivados de  
la piperacina".

*Solicitante:* RHONE-POULENC S.A.,  
entidad francesa, residente en  
22 Avenue Montaigne, PARIS, Francia.

Este invento se refiere a un nuevo  
producto, la [(amino-4 fenoxi)-3 propil]-1 -  
(piridil-2)-4 piperacina, de fórmula

305771

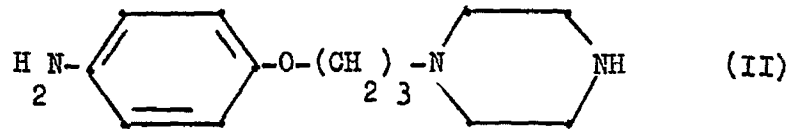
-7



así como a sus sales y a su procedimiento de preparación.

De acuerdo con este invento, el nuevo producto de fórmula (I), puede prepararse por uno de los métodos siguientes:

12 - Acción de una halógeno-2 piridina sobre el compuesto de fórmula



- Esta reacción puede realizarse con o sin disolvente, en presencia o no de un agente de condensación. Se opera, con preferencia, en un disolvente orgánico inerte, tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo benceno o tolueno), un alcohol (por ejemplo el etanol) o una amida (por ejemplo la dimetilformamida), en presencia de un agente de condensación elegido entre los derivados de los metales alcalinos, tales como hidruros, hidróxidos, alcoholatos o carbonatos. Resulta ventajoso operar a la temperatura de ebullición del disolvente. Como agente de condensación, puede ser también interesante utilizar un exceso del produc-
- 10.
  - 15.
  - 20.



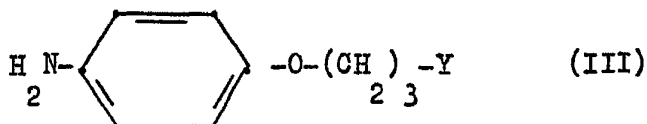
30 5771

to de fórmula (II).

Es ventajoso proteger el radical amino, durante la condensación, por un grupo acilo derivado de un ácido orgánico carboxílico, que se elimina fácilmente en seguida de acuerdo con los métodos conocidos.

5.

2ª - Acción de un ester reactivo de fórmula general



10. en la que Y representa un residuo de ester reactivo, tal como un átomo de halógeno o un residuo de ester sulfúrico (por ejemplo metiloxisulfoniloxi) o sulfónico (por ejemplo metanosulfoniloxi o p. toluenosulfoniloxi), sobre la (piridil-2)-1 piperacina.

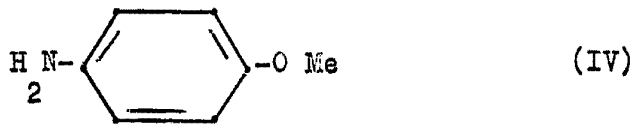
15. Las condiciones de trabajo, son idénticas a las descritas anteriormente en 1ª.

3ª - Acción de un éster reactivo de fórmula general



30. en la que Y se define como anteriormente, sobre un derivado alcalino de fórmula general

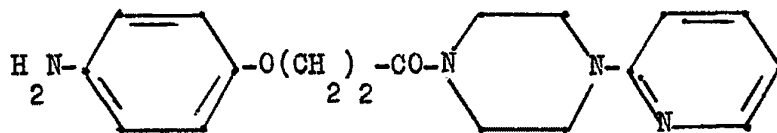
30 5771 -7 NOV 1954



en la que Me representa un átomo de metal alcalino.

5. Esta reacción se realiza, con preferencia, en un disolvente orgánico inerte, tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo benceno o tolueno) o un alcohol (por ejemplo etanol); se opera ventajosamente a la temperatura de ebullición de este disolvente. El producto de partida de fórmula general (IV) puede prepararse "in situ" realizando la condensación con el fenol correspondiente, en presencia de un agente de condensación enérgicamente alcalino.
- 10.

4ª - Reducción del producto de fórmula



(V)

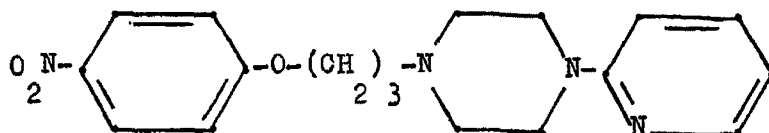
15. Esta reducción, se realiza de modo especialmente ventajoso, utilizando el hidruro de aluminio-litio como agente reductor. Con preferencia se opera a la temperatura ordinaria o calentando ligeramente, en presencia de un disolvente orgánico tal como un éter (por ejemplo el tetrahidrofurano) o un hidrocarburo aromático (por ejemplo el xileno).

30 5771



1964

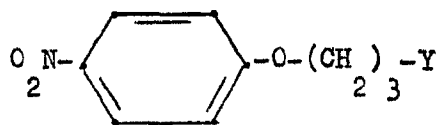
5a - Reducción del producto de fórmula



(VIII)

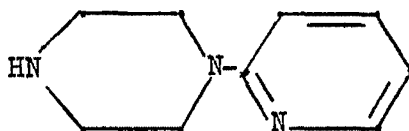
5. Esta reducción puede realizarse especialmente por hidrogenación catalítica, en presencia de níquel Raney.

El producto de partida de fórmula (VI) puede prepararse en especial por acción de un ester reactivo de fórmula general



(VII)

10. en la que Y representa un residuo de ester reactivo, tal como un átomo de halógeno o un residuo de ester sulfúrico o sulfónico, sobre la (piridil-2)-1 piperacina de fórmula



15. El nuevo producto, de fórmula (I) puede transformarse en sales de adición con los ácidos de acuerdo con los métodos conocidos en esencia. Así, pueden prepararse, por acción de un ácido sobre el producto de fórmula (I) en un disolvente apropiado tal como un alcohol, un éter, una ce-



30 5771

tona o el agua; la sal formada precipita después de concentración eventual de su solución, y se separa por filtración o decantación.

5. Las sales de amonio cuaternario del nuevo producto, de acuerdo con este invento, pueden obtenerse por acción de aquél sobre ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o más rápidamente, por ligero caldec.

10. El nuevo producto de fórmula (I) presenta interesantes propiedades farmacológicas; ha demostrado, en especial, ser muy activo como analgésico, anorexígeno, anti-inflamatorio y tranquilizante.

15. Para el empleo terapéutico, se utiliza el nuevo compuesto, bien en estado de base, bien en estado de sales de adición o de sales de amonio cuaternario, farmacéuticamente aceptables, o sea, atóxicas a las dosis de empleo.

20. Como ejemplo de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, teorilinacetatos, salicilatos, fenolftalinas, metilino bis- $\beta$ -oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

25. Como ejemplos de sales de amonio cuaternario, farmacéuticamente aceptables, pueden citarse derivados de ácidos minerales u orgánicos,

30.



tales como los cloro-, bromo- o iodometilatos, -etilatos, -alilatos o -bencilatos, los metil- ó etilsulfatos, los bencenosulfonatos o derivados de sustitución de estos compuestos.

5. El ejemplo siguiente que se hace figurar, a título no limitativo, representa de que modo puede aplicarse este invento en la práctica.

EJEMPLO -

10. Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 46 g de (nitro-4 fenoxi)-1 bromo-3 propano, 29 g de (piridil-2)-1 piperacina, 24,5 g de carbonato potásico y 370 cc de tolueno. Después del enfriamiento, se añaden 300 cc de agua y se agita durante 30 minutos, se filtra el producto insoluble y se lava con 50 cc de tolueno y luego 50 cc de agua. Se obtienen después del secado, 26 g de ((nitro-4- fenoxi)-3 propil)-1 (piridil-2)-4 piperacina bruta.

20. El filtrado anterior se decanta y la capa toluénica se seca sobre sulfato sódico. Después de la filtración, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida (25 mm de mercurio) y se obtiene así una segunda fracción de 40 g de producto bruto.

25. Las dos fracciones de producto bruto, se reúnen y se tratan con 2000 cc de agua y 39,4 g de ácido metanosulfónico. Se filtra el producto insoluble y se alcaliniza el filtrado, por adición de 55 cc de lejía de sosa, (d=1,33). Se filtra la base precipitada, se la lava utilizando un total de
- 30.



3 771

450 cc de agua, se seca y luego se recristaliza en 650 cc de etanol. Así se obtienen 32 g de ((nitro-4 fenoxi)-3 propil)-1 (piridil-2)-4 piperacina en forma de un polvo cristalino a amarillo pálido, que funde a 128°.

5. El (nitro-4 fenoxi)-1 bromo-3 propano de partida, se ha preparado de acuerdo con J.N. Ashley y colegas, J.Chem. Soc. (Londres) 3298 (1958). La (piridil-2)-1 piperacina de partida, se ha preparado de acuerdo con K.E. Hamlin y colegas, J.Am. Chem. Soc. 71, 2731 (1949).

10. En 100 cc de dimetilformamida se ponen en solución 16,2 g de ((nitro-4 fenoxi-3 propil)-1 (piridil-2)-4 piperacina, y se hidrogenan a temperatura ordinaria bajo una presión inicial de 10 bares de hidrógeno, en presencia de 10 g de níquel Raney. Después de terminar la absorción de hidrógeno, se degasifica el autoclave y se filtra la solución para eliminar el catalizador, que se lava utilizando en total 160 cc de etanol. El filtrado se evapora a sequedad por destilación de los disolventes a presión reducida (25 mm de mercurio). Se vierte el aceite residual en 500 cc de etanol. La base precipita; se la filtra, se lava con 45 cc de agua, se seca y luego se cristaliza en 165 cc de una mezcla ciclohexano-etanol (10/1). Se obtienen así 12 g de ((amino-4 fenoxi)-3 propil)-1 (piridil-2)-4 piperacina, en forma de un polvo cristalino blanco que funde a 89-90°.

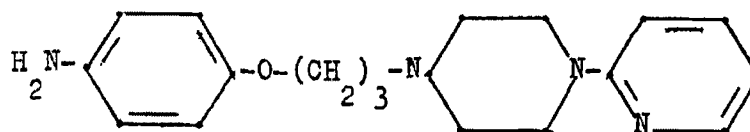
N O T A

30. Descrita suficientemente la naturale-

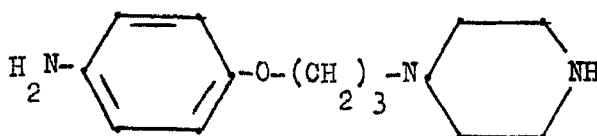


3 3771

- za 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 se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Francia con fecha 7 de noviembre de 1.963, nº PV. 952.984 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA PIPERACINA"; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1ª - Procedimiento de preparación de derivados de la piperacina, especialmente la ((amino-4 fenoxi)-3 propil)-1 (piridil-2)-4 piperacina de fórmula



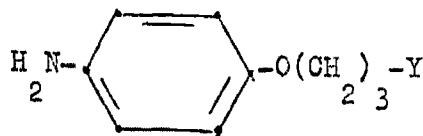
20. caracterizado por que se hace actuar una halógeno-2 piridina sobre el producto de fórmula



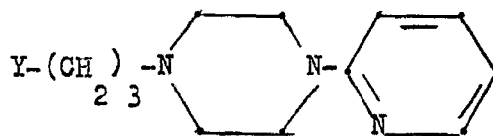
3 5771



protegiendo eventualmente el radical amino, durante la condensación o por hacerse reaccionar la (piridil-2)-1 piperacina sobre un ester reactivo de fórmula general



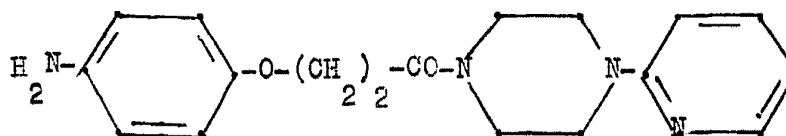
5. en la que Y representa el residuo de un ester reactivo, y el radical amino se protege eventualmente durante la condensación o porque se hace reaccionar un éster reactivo de fórmula general



sobre un derivado alcalino, eventualmente preparado "in situ" de fórmula general



hallándose Y definido como anteriormente, y representando Me un átomo de metal alcalino se reduce el producto de fórmula

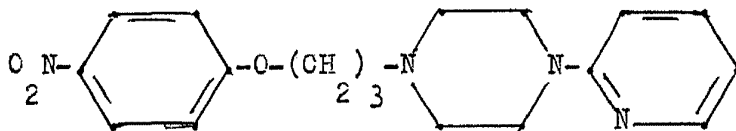


3 5771



se reduce el producto de fórmula

7 NOV. 1964



5. y eventualmente se transforma la ((amino-4 fenoxi)-3 propil)-1 (piridil-2)-4 piperacina obtenida en sus sales de adición con los ácidos o en sus sales de amonio cuaternario, por procedimientos conocidos - en esencia.

2º - Procedimiento de preparación de derivados de la piperacina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,  
RHONA-POULENC SA.,

7 NOV. 1964

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
E. E.