



28 MAY

No. 311.429

311429

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una.

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

RESIDENCIA: 14th Street & Sheridan Road, North Chicago,

Illinois, EE.UU.

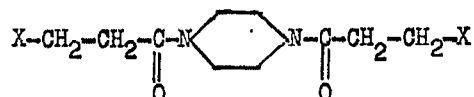
ENUNCIADO: METODO DE PREPARACION DE PIPERAZINAS".

Prioridad: Patente n.º del



311429

1 Esta invención se relaciona con la producción de nuevos -
compuestos correspondientes a la fórmula:



5 en la que cada X representa cloro, bromo, yodo u OSO₂R, donde R re-
presenta un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de
carbono, inclusive. Estos compuestos son sólidos blancos y cristali-
nos solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, pero sustan-
cialmente insolubles en agua. Han resultado ser extremadamente útiles
10 para la depresión de la médula ósea y la supresión de granulocitas.
En operaciones representativas, se obtuvieron excelentes resultados
al aplicarse una dosis de 5 mg/Kg o mas de N,N'-bis-(3-bromopropionil)
piperazina oralmente o inyectarse intraperitonealmente en perros que
tenían un exceso de granulocitas en su sangre.

15 Los nuevos compuestos en los que X es halógeno pueden pre-
pararse fácilmente reaccionando una proporción molecular de piper-
azina con dos proporciones moleculares de un cloruro de 3-halopropio-
nilo en presencia de un aceptor de ClH, tal como trietilamina o la
propia piperazina. La reacción se empieza en general a temperatura
20 ambiente, pero como es exotérmica, la temperatura puede ascender has-
ta 50°C durante la reacción. En la realización de la reacción, la pi-
perazina disuelta en un adecuado disolvente orgánico inerte, tal co-
mo cloroformo o similar, se añade a gotas con agitación a una solu-
ción del cloruro de 3-halopropionilo en benceno o algún otro disol-
25 vente orgánico inerte, y la reacción exotérmica que sigue se deja con-
tinuar hasta que la temperatura deja de subir. Tras el completamien-
to de la reacción, el producto sólido que se forma es lavado con agua
para separar el hidrocioruro de piperazina de la reacción. La deseada
bis-(3-halopropionil)piperazina se recristaliza seguidamente a partir
30 de un adecuado disolvente, tal como etanol, para obtener un sólido -



311429

1 blanco cristalino.

Los compuestos en los que X es un sulfonato alquílico inferior pueden prepararse convenientemente mediante la reacción de una proporción molecular de una N,N'-bis-(3-halopropionil)piperazina con 2 proporciones moleculares por lo menos de la sal de plata de un sulfonato alquílico inferior. En la realización de la reacción, se refluje una mezcla de los reactivos en acetonitrilo durante un periodo de tiempo para completar la reacción. El haluro de plata de la reacción es seguidamente retirado por filtración y el filtrado es evaporado hasta su secamiento. El residuo se extrae con un adecuado disolvente orgánico tal como cloroformo y los extractos son evaporados hasta su secamiento. Tras la recristalización del residuo seco a partir de un disolvente orgánico adecuado, tal como una mezcla de alcohol y agua, se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco cristalino.

En un método variante, el compuesto en el que X es yodo puede prepararse mediante la reacción de una proporción molecular de N,N'-bis-(3-bromopropionil)piperazina con 2 proporciones moleculares por lo menos de un yoduro metálico alcalino, preferiblemente yoduro sódico, en un medio acetónico. En la realización de la reacción, se añade gradualmente y con agitación una solución acetónica del yoduro a una solución acetónica del reactivo piperazina. Seguidamente se refluje la mezcla para completar la reacción. El bromuro metálico alcalino de la reacción es separado luego por filtración y el filtrado se evapora para obtener el producto deseado como residuo que es recristalizado a partir de etanol o algún otro disolvente adecuado.

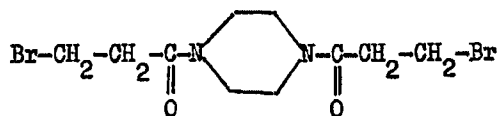
Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, mas bien que limitar, la invención.

30

EJEMPLO I



1 N,N'-bis-(3-bromopropionil)piperazina.



5 A una solución de 17,2 gramos (0,10 mol) de cloruro de 3-bromopropionilo en 100 ml de benceno anhidro se añadió a gotas y con agitación una solución de 8,6 gramos (0,10 mol) de piperazina anhidra en 20 ml de cloroformo seco durante un periodo de 30 minutos. La temperatura ascendió espontáneamente a 45°C durante la adición. Después de que la temperatura dejó de subir, se continuó la agitación durante otra hora. Luego se filtró la mezcla de reacción para separar el subproducto hidrocloreto de piperazina. El filtrado fué evaporado hasta su secamiento y el residuo recristalizado a partir de etanol para obtener la deseada N,N'-bis-(3-bromopropionil)piperazina como sólido blanco cristalino que fundía a 103-104°C. La identidad del producto se estableció además por análisis elemental.

15 EJEMPLO 2

N,N'-bis-(3-cloropropionil)piperazina.

20 Se preparó este compuesto de igual manera a la descrita en el ejemplo 1, empleando cloruro de 3-cloropropionilo en lugar del cloruro de 3-bromopropionilo. El producto, después de su recristalización a partir de etanol acuoso, era un sólido blanco cristalino que fundía a 104-106°C. El análisis elemental correspondió a los valores teóricos.

25 EJEMPLO 3

N,N'-bis-(3-yodopropionil)piperazina.-

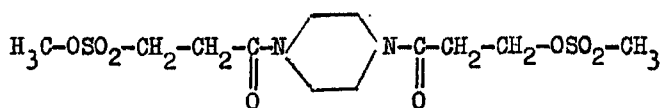
30 Se añadió en porciones y con agitación una solución de 7,12 gramos (0,02 mol) de N,N'-bis-(3-bromopropionil)piperazina en 25 ml de acetona, a 6,75 gramos (0,04 mol) de yoduro sódico disuelto en 50 ml de acetona. Se reflujo la mezcla durante una hora y se filtró



1 luego para separar el bromuro sódico de la reacción. Se evaporó el
filtrado hasta su secamiento y se recristalizó el residuo a partir
de etanol para obtener la deseada N,N'-bis-(3-yodopropionil)piperazina
5 como sólido blanco cristalino que fundía a 107-108°C. El producto -
resultó contener un 6,39% de nitrógeno frente al valor calculado del
6,23% de nitrógeno.

EJEMPLO 4

N,N'-bis(3-metanosulfoniloxipropionil)piperazina.-



15 Se reflujo durante 22,5 horas para completar la reacción,
una mezcla de 10 gramos (0,028 mol) de N,N'-bis-(3-bromopropionil)
piperazina y 16,4 gramos (0,081 mol) de metanosulfonato de plata en
75 ml de acetonitrilo seco. El subproducto de bromuro de plata se se
paró por filtración y el filtrado se evaporó hasta su secamiento. El
residuo fué repetidamente extractado con cloroformo caliente, se eva
poraron los extractos y se recristalizó el resultante residuo a par
tir de etanol-agua para obtener el deseado producto en forma de sól
do blanco cristalino que fundía a 175-177°C. Tras un análisis, el
20 producto resultó contener un 7,30% de nitrógeno, que correspondió
estrechamente al valor calculado del 7,25% de nitrógeno.

25 En forma similar a la descrita en el ejemplo 4, puede reac
cionarse N,N'-bis-(3-bromopropionil)piperazina con la sal de plata de
ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico o ácido butanosulfónico,
para obtener la correspondiente N,N'-bis-(3-etanosulfoniloxipropionil)
piperazina, N,N'-bis-(3-propanosulfoniloxipropionil)piperazina ó N,N'-
bis-(3-butanosulfoniloxipropionil)piperazina, respectivamente.

30 En resumen, la Patente de Introducción que se solicita, re



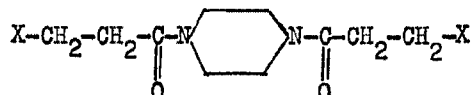
311429

1 caerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de piperazinas de fórmula:

5



10

en la que cada X es un miembro del grupo consistente en cloro, bromo y yodo, cuyo método comprende la reacción, a una temperatura de 20 a 50°C aproximadamente, de una proporción molecular de piperazina con 2 proporciones moleculares de un compuesto seleccionado del grupo consistente en cloruro de 3-bromopropionilo, cloruro de 3-cloropropionilo, y cloruro de 3-yodopropionilo, en presencia de un aceptor de cloruro de hidrógeno.

15

2. Método de preparación de piperazinas de fórmula N,N'-bis-(3-bromopropionil)piperazina, que comprende la reacción, a una temperatura de 20 a 50°C aproximadamente, de proporciones equimoleculares de piperazina y cloruro de 3-bromopropionil.

20

3. Método de preparación de piperazinas de fórmula N,N'-bis-(3-cloropropionil)piperazina, que comprende la reacción, a una temperatura de 20 a 50°C aproximadamente, de proporciones equimoleculares de piperazina y cloruro de 3-cloropropionilo.

25

4. Método de preparación de piperazinas de fórmula N,N'-bis-(3-yodopropionil)piperazina, que comprende el reflujo en acetona de una proporción molecular de N,N'-bis-(3-bromopropionil)piperazina con 2 proporciones moleculares por lo menos de yoduro sódico.

30

5. Método de preparación de piperazinas de fórmula N,N'-bis-(3-alkilinferiorsulfoniloxipropionil)piperazina, que comprende el reflujo en un medio acetonitrilo de una proporción molecular de N,N'-bis-(3-bromopropionil)piperazina con 2 proporciones moleculares por lo menos de la sal de plata de un sulfonato alquílico inferior.

311429

28 MAR 1965



1 6. Método de preparación de piperazinas de fórmula N,N'-
bis-(3-metanosulfoniloxipropionil)piperazina, que comprende el reflujo
de un medio acetonitrilo de una proporción molecular de N,N'-bis-(3-
5 bromopropionil)piperazina con 2 proporciones moleculares por lo me-
nos de metanosulfonato de plata.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha
de recaer la Patente de Introducción que se solicita: "METODO DE PRE-
PARACION DE PIPERAZINAS".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente
Memoria descriptiva que consta de siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 5 de Abril, 1965

ALFONSO UNGRIA

P.º P.º

15

20

25

30