

337 123

21 FEB 1967



337 123

A61K 27/00

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: CRC COMPAGNIA DI RICERCHE CHIMICHE S.A.

RESIDENCIA: Corso San Gottardo - 6830 CHIASSO -

SUIZA.-

ENUNCIADO: "METODO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE

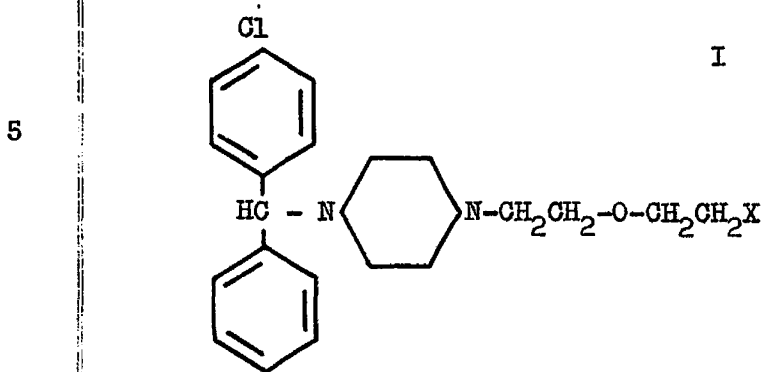
LA PIPERAZINA".

Prioridad: Patente suiza n.º 631/66 del 21-11-66



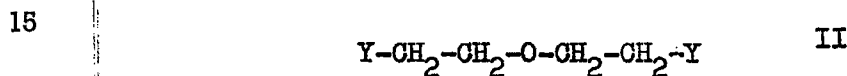
337 123

1 Este método se refiere a la obtención de nuevos de
rivados de la piperazina con fórmula general:

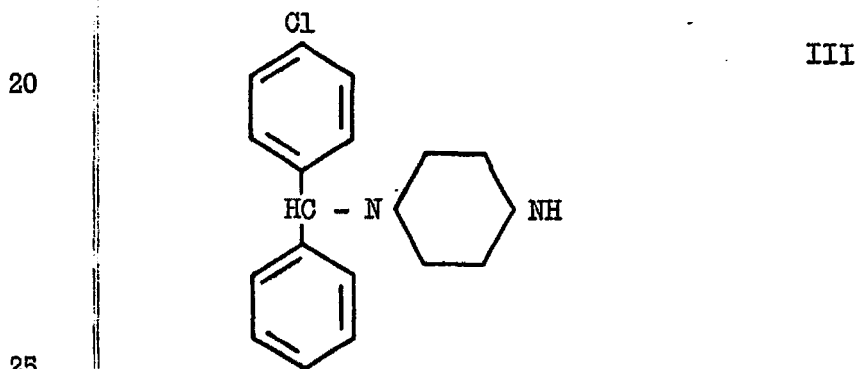


10 en la que X representa un elemento halógeno o un grupo hi-
droxílico.

Estas sustancias se obtienen con la condensación -
de los productos de la siguiente fórmula general:



en la que Y representa un elemento halógeno, sobre la sus-
tancia de fórmula general:



Las sustancias de la fórmula I, en las que X repre-
senta un elemento halógeno son productos farmacológicamen-
te activos, totalmente nuevos y hasta ahora no descritos -
30 en la literatura correspondiente, con fuerte y notable ac-



337 123

1 ción sicotónica, antialérgica y antiestamínica, al tiempo
que tienen una toxicidad menor o igual a los productos simi-
lares descritos en las patentes belgas números 523.899,
523.900, 523.901, 523.902 y 523.903.

5 De nuestros nuevos derivados podemos obtener tam-
bién los productos descritos en las citadas patentes bel-
gas efectuando la hidrólisis del elemento halógeno (indica-
do por X en la fórmula I) del grupo hidroxílico.

10 Este método de hidrólisis es completamente nuevo y
no descrito, realizándose con un compuesto de formamida y
ácido fórmico con adición de agua. Los mejores rendimien-
tos se han logrado con la relación ácido fórmico: formami-
da: agua de 10:2:100, a la temperatura de ebullición. Con
otras relaciones y temperaturas se consiguen también resul-
15 tados positivos, pero con menor rendimiento.

A efectos de una mayor claridad ofrecemos unos -
ejemplos de realización práctica de nuestro procedimiento,
que de ningún modo serán limitativos de la protección de -
nuestro invento.

20 Ejemplo 1

En un matraz dotado de sistema de refrigeración por
recirculación y termostato, se cargan 150 g de 2,2'-diclo-
ro-dietiléter y 10 g de 1-p-cloro-bencidril-4-piperazina,
hirviendo a temperatura de ebullición durante 18 horas.

25 Luego se destila, a 2-3 mm Hg, el excedente de 2,2'-
dicloro-dietiléter.

Se disuelve en agua el residuo seco (aproximadamen-
te 100 ml), neutralizándolo a un pH de 8,0 a 9,0 con carbo-
nato de potasio. Se extrae la base con benceno o cloroformo.
30 Evaporando el benceno o el cloroformo, obtenemos la ba



337 123

1 se en forma de aceite oscuro, que destilamos en vacío in-
tenso.

Se obtienen así 15,3 g de 1-(p-clorobenzohidrilo)-
4-[(2-etoxi)-2-cloroetil]-piperazina, base con punto de
5 ebullición de 182°C a 0,2 mm de Hg.

Se obtiene el hidrocloreto tratando la base con
clorohidrógeno gaseoso en alcohol y depositando con éter.

Ejemplo 2

En un matraz de tres cuellos se cargan 5,0 g de 1-
10 (2-clorobenzohidril)-4-[(2-etoxi)-2-cloroetil]-piperazina,
40 ml de formamida, 3 ml de agua y 1 ml de ácido fórmico.-
Agitando fuertemente, se inicia el calentamiento (aproxima-
damente 110°C), manteniendo esta temperatura durante 2,5
horas, destilándose luego bajo vacío (1 mm Hg) la formami-
15 da. El residuo en forma de aceite empieza a cristalizarse
con el enfriamiento. Se disuelve en 100 ml de agua, aña-
diéndose 0,5 g de carbono activo y filtrándose. Se neutra-
liza el filtrado con sosa cáustica y se extrae con benceno.

Se repite dos veces esta operación, se agrupan los
20 extractos y se destilan en vacío. Destilamos el residuo en
forma de aceite denso a 0,5 mm Hg, obteniendo 2,2 g de 1-
(p-clorobenzohidrilo)-4-[(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazi-
na, con punto de ebullición de 218 a 220°C a 0,5 mm de Hg.
Obtenemos el dihidrocloreto tratando la base con doble can-
25 tidad de clorohidrógeno en alcohol y depositando con éter.
El hidrocloreto así obtenido tiene un punto de fusión de
192-193°C.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta, recaerá sobre las siguientes:

30

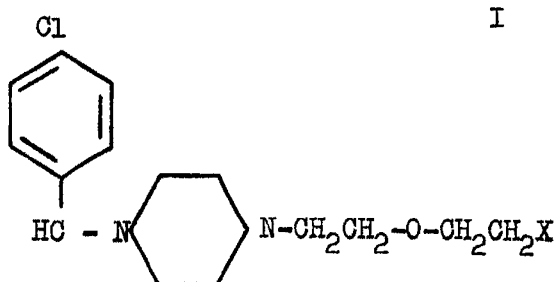
- REIVINDICACIONES -



1

1. Método de obtención de derivados de la piperazina de fórmula general

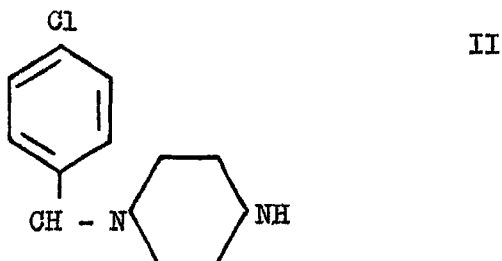
5



10

en la que X representa un elemento halógeno o el grupo hidroxílico, caracterizado por el hecho de que se efectúa la condensación con la sustancia Y-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-Y (II) en la que el signo Y representa al elemento halógeno, sobre el producto de fórmula general

15



20

2. Método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de efectuarse la hidrólisis del elemento halógeno, indicado por X en la fórmula I, del grupo hidroxílico.

25

3. Método según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que la hidrólisis se efectúa con un compuesto de formamida y ácido fórmico con adición de agua a temperatura de ebullición del compuesto.

30

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "METODO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIPERAZINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la

21 FEB 1967



337 123

1 presente Memoria descriptiva que consta de seis páginas me-
canografiadas.

Madrid, 21 de Febrero 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

5

10

15

20

25

30