



337526

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 3 de Marzo de 1.967, con el nº 337.526

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. ORGANON, entidad holandesa, establecida en -  
Kloosterstrat 6, Oss, Holanda, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA MANUFACTURA DE NUEVAS PIPERAZINAS"

=====

La presente invención se refiere a nuevos derivados  
de piperazina, de fórmula general I (véase la hoja de dibujos)  
donde  $R_1$  y  $R_3$  representan hidrógeno, halógeno o un grupo hidro-  
xi, aciloxi, alcoholilo o alcoxi inferiores, o un grupo trifluoro-  
metilo, y  $R_2$  hidrógeno, un grupo alcoholilo o aralcoholilo inferior-  
res, un grupo aminoetilo o aminopropilo sustituido en el N con  
grupos alcoholilo inferior, o un grupo alcoholilo inferior con un  
anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, y P un enlace sen-  
cillo, o un grupo metileno, etileno o etilideno.

10

Ya se conocen varios derivados biológicamente acti-



vos de la piperazina. Así, la patente EE.UU nº 2.794.804 descri-  
be piperazinas sustituidas en ambos átomos de nitrógeno, y en á  
anillo, con un grupo alcohol o hidroxialcohol inferior. Estos  
compuestos poseen actividad vasodilatadora, y ejercen una acción  
5 inhibidora de los efectos adrenérgicos. La patente EE.UU. nº -  
3.037.983 describe muchos otros derivados en los que los dos áto-  
mos de nitrógeno están sustituidos, y en los que hay un grupo me-  
tilo en el núcleo, en posición alfa en relación a los átomos de  
nitrógeno. Esta patente indica que estos compuestos tienen acti-  
10 vidad dilatadora de los bronquios, y se pueden usar en el trata-  
miento del asma.

Se ha hallado ahora que los compuestos de la inven-  
ción se pueden preparar muy fácilmente por cualquier método cono-  
cido para la síntesis de tales compuestos.

15 Además, se ha hallado que los presentes compuestos  
se pueden preparar muy ventajosamente reduciendo un compuesto co-  
rrespondiente en el que haya uno o más grupos ceto en las posido-  
nes 3, 5 y 6 del anillo de piperazina, en la fórmula I.

20 Los compuestos según la invención ejercen actividad  
anti-inflamatoria, antiserotónica y antihistamínica, así como  
fuerte actividad antiflogística. También tiene un efecto favora-  
ble en las enfermedades cardiovasculares. Las diaminas libres  
según la fórmula III, que son productos intermedios en los presen-  
tes métodos de preparación, ejercen actividad sedante, tranquili-  
25 zadora y antidepresiva.

Los compuestos en los que los dos anillos aromáticos  
de 6 miembros están conectados se llaman 2,3,4,4a-tetrahidro-1H-  
pirazino-(1,2-f)-fenantridinas, y llevan los números de la fórmu-  
la VIII. Los productos de partida para los mismos llevan los nú-  
30 meros de la fenantridina (véase fórmula IX). Si P representa un



grupo  $\text{CH}_2$ , los productos finales son 2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazi-  
 zino-(1,2-f)-morfantridinas, numeradas según la fórmula XI. Los  
 productos de partida son morfantridinas según la fórmula X. Si  
 P representa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , los productos finales se llaman  
 5 2,3,4,4a-tetrahidro-1H-dibenzo-(o,g)-pirazino(1,2-a)-azocinas  
 (véase fórmula XII); los productos de partida se llaman dibenzo-  
 (o,g)-arzacinas. La nomenclatura usada es la del "The Ring Index"  
 de la "American Chemical Society". Por grupo alcoholo inferior  
 se quiere decir un grupo alcoholo con de 1 a 6 átomos de carbono,  
 10 ya sea ramificado o no. Un grupo alcoxi inferior, por ejemplo  
 según es indicado por  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_3$ , es un grupo éter derivado de un  
 alcohol alifático inferior con de 1 a 6 átomos de carbono, y un  
 grupo aciloxi inferior es un grupo éster derivado de un ácido  
 carboxílico alifático inferior con de 1 a 6 átomos de carbono.

15 La anterior reducción de las mono- y dicetopiperazinas  
 se efectúa preferiblemente con hidruro de metal alcalino y alu-  
 minio, por ejemplo  $\text{LiAlH}_4$ , o con diborano, o con una mezcla de  
 estos últimos agentes reductores, o con hidruro de diisobutilalu-  
 minio. También se puede aplicar la hidrogenación catalítica con,  
 20 por ejemplo, níquel Raney o catalizador Adams de platino.

Dichas sustancias de partida se pueden preparar por  
 métodos conocidos para compuestos análogos. Así, el deseado ani-  
 llo de piperazina se puede obtener partiendo de un compuesto de  
 fórmula II, donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$  y P tienen el significado antes indica-  
 25 do, y X representa halógeno, por reacción con una amina  $\text{R}_2\text{NH}_2$ ,  
 donde  $\text{R}_2$  tiene el significado indicado. Sin embargo, se han de  
 preferir los métodos de preparación mencionados a continuación.

Partiendo de un compuesto de fórmula III se puede ob-  
 tener una 5-ceto y 5,6-dicetopiperazina, por reacción con un -  
 30 compuesto de fórmula IV, donde X representa halógeno o un grupo



alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y Z hidrógeno u oxígeno.

Por conversión de un compuesto de fórmula III con un 1,2-dihaloetano, se puede obtener directamente el anillo de piperazina deseado.

5                    Además, se pueden preparar 3-cetopiperazinas haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V, donde  $R_1$  y P tienen el significado antes indicado, y R representa un grupo alcohilo con de la 6 átomos de carbono, con el compuesto  $halCH_2-CN$ , donde hal representa un átomo de halógeno, seguido por hidrogenación catódica del nitrilo resultante, y finalmente por ciclación de la amina resultante, por aminólisis intramolecular.

10                    Usando una diamina de fórmula III, las 6-cetopiperazinas se pueden obtener de forma sencilla, formando el anillo de piperazina en el átomo de nitrógeno del anillo, mientras se bloquea el grupo amino de la cadena lateral. Para este fin, la diamina (fórmula III), donde  $R_1$ ,  $R_3$  y P tienen el significado antes indicado, y  $R_2$  representa hidrógeno, se hace reaccionar, por ejemplo, con éster bencílico del ácido clorofórmico, en una base orgánica; el producto resultante es copulado luego con haluro de ácido halógeno-acético, tras lo cual es escindido el grupo benciloxycarbonilo por reducción catalítica, y es finalmente cerrado el anillo de piperazina del producto resultante, bajo la influencia de una base, o sin ella.

15                    Un método muy bueno para preparar la 3,6-dietopiperazina según la invención consiste en la conversión de un compuesto de fórmula V con el compuesto  $halCH_2-COhal$ , donde hal representa un átomo de halógeno, seguido por reacción del producto de condensación resultante con la amina  $R_2NH_2$ .

20                    También se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con el compuesto  $halCH_2-COOR$ , y convertir el diéster resul-



tante con la amina  $R_2NH_2$ , formando la 3,5-dicetopiperazina.

5 La 6-cetopiperazina se puede preparar también, por ejemplo, convirtiendo un compuesto de fórmula VI, donde X representa halógeno, con el compuesto  $halCH_2-COhal$ , en medio básico, seguido por condensación del dihaluro formado con el compuesto  $R_2NH_2$ .

10 El producto intermedio de fórmula II, donde X representa halógeno, que produce los productos finales deseados por condensación con la amina  $R_2NH_2$ , se puede preparar partiendo de un compuesto de fórmula VII, por reducción del grupo éster al grupo alcohol correspondiente, y halogenación del diol con, por ejemplo, cloruro de tionilo.

15 La agrupación  $R_2$  (véase fórmula I) se puede introducir durante o después de la síntesis, por sustitución del hidrógeno del átomo de nitrógeno en la posición 4 del anillo de piperazina. El anillo heterocíclico que contiene N, con el que se puede sustituir un grupo alcohol inferior ( $R_2$ ), puede ser, por ejemplo, el anillo de piridina, imidazol, pirazidina, pirimidina, pirazina, morfina, pirrol o pirrolidina.

20 Finalmente, los presentes compuestos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI, donde X representa halógeno y  $R_1$ ,  $R_3$  y P tienen el significado antes indicado, con  $halCOCH_2hal$ , donde hal representa halógeno. El derivado de halógeno-acetilo así formado es convertido luego con  $RNH_2$  en el derivado de 6-cetopiperazina.

25 Los nuevos compuestos se pueden aplicar como drogas, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Para tal fin, son mezclados con uno o más vehículos farmacéuticos adecuados para administración oral, o con productos auxiliares líquidos o sólidos, tales como agua, alcohol bencílico, propilénglicol,

30

- 5 - 337526



polialcohilénglicoles, aceites vegetales, gelatina, almidón, lactosa y estearato de magnesio. Se puede dar a las preparaciones la forma de tabletas, tabletas revestidas, gránulos, píldoras o cápsulas, o se pueden presentar en forma líquida, tal como soluciones, emulsiones o suspensiones. Además, se pueden usar en forma de supositorios. También pueden contener los productos auxiliares requeridos, tal como cargas, lubricantes, conservadores y agentes emulsificantes, y se preparan por cualquier método conocido por sí mismo. Pueden conter por cada dosis unitaria, por ejemplo, de 2 a 200 mg de sustancia activa, dependiendo de la forma en que se vayan a administrar, así como de la naturaleza y del grado de actividad biológica. Así, por ejemplo, la dosis diaria puede variar entre 4 y 800 mg.

Los compuestos se pueden aplicar también para su uso externo, introduciéndolos en una pulverización, junto con un impulsor adecuado y, si se desea, un disolvente; también, como polvo fino junto con una carga adecuada, y como crema, en combinación con productos auxiliares conocidos.

Los compuestos según la invención se pueden aislar y aplicar en forma de sus sales de adición de ácido, con ácidos terapéuticamente aceptables, tales como los ácidos inorgánicos ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, y productos de sustitución tales como ácido ciclohexilpropiónico y ácido fenilpropiónico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido glutámico y ácido sulfamínico.

En particular, las sustancias siguientes presentan



gran actividad 3(N)-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-[1,2-f]-fenantridina, las sustancias correspondientes que tienen un grupo alcoxi inferior en posición 10, 3(N)-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-[1,2-f]-morfentantridina, 6-aminometil-5,6-dihidrodibenzo(b,f)-azocina, y sus sales de adición de ácido.

### Ejemplo 1

#### Preparación de 3-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-(1,2-f)- fenantridina

10

15

20

25

a. Se suspenden 120 g de metilaminometilfenantridina, de p.f. de 130 a 134°C, en 1700 ml de una solución al 12% de metilamina en benceno, y se almacena en un refrigerador durante 18 horas. Esta solución es agitada de cuando en cuando. Luego se lava dos veces la solución en benceno con 100 ml de agua, se seca, y es liberada del disolvente, a presión reducida, obteniendo 107 g de un aceite que, según el cromatograma en hoja, es homogéneo.

b. 6-metilaminometil-5,6-dihidrofenantridina. Se disuelven 107 g del compuesto antes preparado en 750 ml de éter anhidro, y se añaden, con agitación, a una pasta de 50 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 250 ml de éter anhidro, en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, la mezcla es tratada a reflujo durante 1,5 horas, tras lo cual es enfriada en hielo, e hidrólizada con 200 ml de agua. Luego se filtra la solución etérea sobre sulfato sódico, y es liberada del éter por evaporización a presión reducida. Se forma un precipitado ligero que se elimina por filtración. Se separa el éter por destilación, obteniendo 90 g de un aceite que se usa directamente para la siguiente con-



versión.

5 c. 1,2-diceto-3-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazi-  
zino-(1,2-f)-fenantridina. Se calientan 65 g del aceite prepa-  
rado en b, y 50 ml de oxalato de etilo, en media hora, desde 100  
a 160°C, y luego, en media hora, desde 160 a 180°C, durante el  
cual procedimiento se recogen 25 ml de etanol. Después de en-  
friar se obtiene una masa gomosa, que cristaliza por trituración  
con 100 ml de benceno, obteniéndose 33,1 g del compuesto diceto,  
de p.f. de 220 a 225°C. Después de recrystalizar con dimetilfor-  
10 mamida/tolueno, el punto de fusión es de 227 a 229°C.

15 d. Se suspenden 20,8 g del compuesto preparado en  
c, en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se agita enérgicamen-  
te. Luego se hace pasar una corriente de nitrógeno seco por -  
esta solución, con diborano. La temperatura de la mezola se ele-  
va un poco, mientras desaparece el producto de partida y se for-  
ma un precipitado ligero. Una vez completada la reacción, la mez-  
cla es tratada a reflujo durante 1 hora. Luego se añade alcohol  
a la solución enfriada, hasta que ya no se desprende más gas y  
el precipitado ha desaparecido. Los disolventes se eliminan por  
20 evaporación, y el residuo es tratado con 150 ml de solución 6N  
de ácido clorhídrico, al tiempo que se calienta un poco. Después  
de filtrar, la solución es enfriada y se hace alcalina con una  
solución 6N de sosa. El aceite resultante es sometido a extra-  
cción con éter, se lava la capa orgánica con una solución saturada  
25 de cloruro sódico en agua, se seca, y se libera del éter. El pro-  
ducto final, 3-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazi-  
no-(1,2-f)-fe-  
nantridina, es convertido en el monoclóhidrato, que, después de  
cristalizar con metanol/éter, funde a de 235 a 240°C, con descom-  
posición. Rendimiento, 16,6 g.

30 De la misma forma se prepara la 3-metil-10-metoxipi-

- 8 - 337526



perazino-fenantridina, partiendo de 2-metoxi-6-metilaminometilfenantridina; su maleato funde a de 165 a 170°C, con descomposición.

5

### Ejemplo 2

Por el método descrito en el Ejemplo 1, el doble enlace es reducido en la posición 5-6, partiendo de 2-bromo-6-metilaminometilfenantridina, tras lo cual, por calentamiento con oxalato de etilo, se forma la 1,2-diceto-3-metil-10-bromo-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-(1,2-f)-fenantridina, de p.f. de 251 a -  
10 253°C, la cual, después de reducir con  $\text{NaBH}_4$ , produce el correspondiente clorhidrato de 3-metil-10-bromopiperazino-fenantridina, de p.f. de 244 a 245°C (descomposición). El maleato funde a de  
15 195 a 196°C.

De la misma forma se prepara el monoclóridato de 3-metil-10-cloropiperazino-fenantridina, partiendo de 2-cloro-6-metilaminometilfenantridina, de punto de fusión igual a 210°C (descomposición).

20

### Ejemplo 3

De la misma forma descrita en el Ejemplo 1 se prepara la 1,2-diceto-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-(1,2-f)-fenantridina, de p.f. de 265 a 270°C. Este producto es convertido en  
25 la piperazino-(1,2-f)-fenantridina, por reducción con  $\text{LiAlH}_4$ .

### Ejemplo 4

30

a. Se disuelven 10 g de 6-aminometil-5,6-dihidrofe

- 9 - 337526



nantridina en 200 ml de benceno absoluto, al que se añaden 4,2 ml de piridina absoluta, tras lo cual se enfría la mezcla hasta de 5 a 10°C. Luego se añaden a la solución, gota a gota, durante 20 min., 8,3 ml de una solución de éster benzoílico del ácido clorofórmico en 10 ml de benceno. Después se agita la mezcla durante 15 min. a 10°C, y tras ello durante 45 min. a temperatura ambiente. Después de ello se añaden 200 ml de agua y 100 ml de benceno, y la mezcla se agita enérgicamente. Se divide en dos capas. Se separa la capa acuosa. La capa bencénica se lava con solución 1N de ácido clorhídrico, y luego con agua, hasta reacción neutra del agua de lavado. Después se seca y evapora la solución en benceno. El producto obtenido (14,5 g) es aceitoso, y adecuado para seguir convirtiéndolo.

b. Se añade a una solución de 14,5 g de 6-(N-benciloxycarbonil)-aminometil-5,6-dihidrofenantridina, en 100 ml de benceno, una cantidad equimolecular de piridina. Se añade a esta solución, gota a gota, y agitando, a de 10 a 15°C, cloruro de cloroacetilo, en exceso del 25%. Luego se agita la mezcla durante media hora a temperatura ambiente, y tras ello durante media hora a 50°C. Luego se añade agua, tras lo cual se agita la mezcla y se lava con agua la capa bencénica separada. Después de secar y evaporar, se obtiene finalmente un producto que se recrystaliza con metanol. Rendimiento, 85%.

c. La 5-cloroacetil-6-(N-benciloxycarbonil)-aminometil-5,6-dihidrofenantridina obtenida en b es disuelta en etanol y agitada con paladio-carbono, durante el cual procedimiento se hace pasar hidrógeno por la mezcla, durante 1 hora. Después de filtrar y evaporar, el producto obtenido con el grupo NH<sub>2</sub> libre, es convertido directamente en la correspondiente 6-cetopiperazina, tras la adición de piridina a de 40 a 60°C, la cual es redu-

19 APR



cida, de forma conocida, a 2,3,4,4a-tetrahidro-1H-(1,2-f)-pirazino-  
nofenantridina. Su maleato tiene un punto de fusión de 185 a  
190°C.

#### Ejemplo 5

5 a. Se enfrían en una baño de hielo, hasta 8°C, 25  
g de 2-bencilanilina disueltos en 150 ml de benceno. Se añaden  
a esta solución 15 ml de piridina, y tras ello una solución de  
15 ml de cloruro de cloroacetilo en 25 ml de benceno, manteniendo  
10 la temperatura de la mezcla de reacción entre 10 y 15°C. Después  
de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añaden 25  
ml de agua, y la mezcla se agita durante 30 min. Luego se somete  
la mezcla a succión, y se separa la capa bencénica. Después se  
lava sucesivamente la capa bencénica con HCl 2N, una solución de  
carbonato sódico, y agua. El extracto, secado sobre sulfato sódico,  
15 es sometido a evaporación, y el residuo es cristalizado  
junto con los cristales ya obtenidos del benceno. Rendimiento,  
18 g; p.f., de 130 a 133°C.

b. Se calientan 40 g de N-cloroacetil-2-bencilanilina durante 2 horas a 120°C, junto con 50ml de oxiclорuro de fósforo y 320 g de ácido polifosfórico. Luego se vierte sobre hielo la mezcla de reacción, y se somete a extracción con benceno. El extracto se lava y seca sobre sulfato sódico, y el benceno se separa por destilación. El producto obtenido (31 g) produce, después de recrystalizar, 24 g de 6-clorometilmorfentantridina, de  
20 p.f. de 136 a 137°C.

c. Se introducen 10 g de 6-clorometilmorfentantridina en 150 ml de una solución de metilamina en benceno (10%). Después de almacenar la solución durante 20 horas a de 0 a 5°C, el

337526

19 ABR 1956

clorhidrato de metilamina formado es sometido a succión, y el filtrado es evaporado a sequedad. Queda como residuo 11 g de 6-metilaminometilmorfantridina cruda.

5 d. Se disuelven 11 g de 6-metilaminometilmorfantridina cruda en 50 ml de éter absoluto. Mientras se enfría con hielo se añaden 2,7 g de hidruro de litio y aluminio, disueltos en 100 ml de éter absoluto. Después de hervir durante 1 hora, y de enfriar en hielo, se añden lentamente, gota a gota, 11 ml de agua con agitación. Después de agitar durante otros 30 min. a temperatura ambiente, la mezcla es sometida a succión y el filtrado es 10 evaporado, obteniendo 11 g de 5,6-dihidro-6-metilaminometilmorfantridina cruda, en forma de aceite amarillo claro.

e. Se calientan lentamente 10 g de 5,6-dihidro-6-metilaminometil-morfantridina, en 30 min, desde 100 a 160°C, con 15 7 g de oxalato de dietilo puro, y después desde 160 a 180°C en 45 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción es agitada con benceno. Los cristales son sometidos a succión, y producen, después de cristalizar con dimetilformamida, 9 g de 1,2-diceto-3(N)-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-[1,2-f]-morfantridina, de 20 p.f. de 245 a 247°C.

f. Se reducen 9 g del compuesto de dicetopirazino-morfantridina antes obtenido, con diborano, por el método descrito en el Ejemplo 1, d, obteniendo un compuesto aceitoso espeso con el que el ácido clorhídrico produce el monoclóridato, de 25 p.f. de 256 a 266°C, con descomposición. El maleato funde a de 192 a 195°C.

Por conversión de 6-clorometilmorfantridina con n-propilamina, según el párrafo c de este ejemplo, seguida por reducción del doble enlace entrelás átomos de carbono 5 y 6, y conversión del producto formado con oxalato de dietilo, se forma la 30

- 12 - 337526



1,2-diceto-3(N)-propil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-[1,2-f]-  
morfantridina, de punto de fusión de 196 a 199°C. Por reduc-  
ción de este último producto con diborano, se obtiene un compues-  
to aceitoso que produce el monohidrato, de punto de fusión  
5 de 250 a 252°C.

#### Ejemplo 6

a. Se introduce en 30 ml de benceno 10 g de 5H-diben-  
zo[a,d]-cicloheptenon-5-oxima (F. Sowinski y H.L. Yale, Arzneimi-  
ttel-Forschung, 14, 117, 1964), junto con 5 ml de cloruro de tñi-  
10 lo. La mezcla es tratada a reflujo durante 16 horas. El líqui-  
do transparente obtenido es evaporado a sequedad bajo vacío, incor-  
porado en benceno (seco), y vuelto a evaporar a sequedad. Este -  
último procedimiento se repite hasta que han desaparecido todos  
los residuos de cloruro de tionilo y ácido clorhídrico, obtenién-  
15 dose 10,5 g de 6-clorodibenzo-(b,f)-azocina. El producto es con-  
vertido en el nitrilo sin más purificación.

b. Se disuelven 10 g de la 6-clorodibenzo-(b,f)-azo-  
cina en 100 ml de dimetilformamida seca, tras lo cual se añaden  
5 g de cianuro sódico. La mezcla es tratada a reflujo durante -  
20 30 min. Después de enfriar, es vertida sobre hielo, y el nitrilo  
crudo es sometido a succión. Tras cristalizar con metanol, la  
sustancia funde a de 135 a 136°C. Rendimiento, 6,2 g de 6-ciano-  
dibenzo-(b,f)-azocina.

c. Se disuelven 6 g de 6-cianodibenzo-(b,f)-azocina  
25 en 80 ml de tetrahidrofurano seco. Mientras se agita, esta solu-  
ción es añadida gota a gota a una suspensión de 13 g de hidruro  
de litio y aluminio en 300ml de tetrahidrofurano seco, bajo atmós-  
fera de nitrógeno. Después se trata la mezcla a reflujo durante

337526



16 horas, después de lo cual, tras enfriar en hielo, se añaden gota a gota 50 ml de agua, con agitación.

Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se somete a succión, y el filtrado es evaporado a sequedad bajo vacío. Rendimiento, 6 g de 6-aminometil-5,6-dihidrodibenzo-(b,f)-azocina, en forma de aceite amarillo espeso.

d. Se hierven 6 g de 6-aminometil-5,6-dihidrodibenzo-(b,f)-azocina, durante 2 horas, en 50 ml de éter metílico del ácido fórmico, seco, exento de ácido fórmico. El éter es separado por destilación, obteniéndose 6,3 g de 6-formilaminometil-5,6-dihidrodibenzo-(b,f)-azocina.

e. Se reducen 5 g de 6-formilaminometil-5,6-dihidrodibenzo-(b,f)-azocina, con hidruro de litio y aluminio, en tetrahidrofurano, como se describe en el Ejemplo 6 c, produciendo 4,8 g de 6-metilaminometil-5,6-dihidro-dibenzo-(b,f)-azocina, de punto de fusión de 122 a 123°C. El producto obtenido se calienta con 3,6 ml de oxalato de dietilo, desde 100 a 160°C, en 1 hora, y desde 160 a 180°C en 30 min. Después de enfriar, queda una masa resistente marrón, que cristaliza después de añadir benceno. Después de someter a succión, lavar con benceno y secar, se obtienen 2,9 g de 1,2-diceto-3(N)-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-dibenzo-(c,g)-pirazino- $\overline{1,2}$ -azocina, de punto de fusión de 200 a 201°C.

f. Se hierven suavemente en un baño de agua, durante 15 horas, 10 g de 1,2-diceto-3(N)-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-dibenzo-(c,g)-pirazino- $\overline{1,2}$ -azocina, junto con 10 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 1000 ml de éter. Después de enfriar la mezcla en hielo, se añaden lentamente 40 ml de agua, gota a gota, con agitación. Después de agitar la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente, es sometida a succión, y el filtrado es evaporado. Luego, los 10 g de aceite obtenidos son cromatografiados en una columna de  $\text{SiO}_2$



de la que se eluye la azocina deseada con una mezcla de metanol/  
éter (1:1). Después de tratar la azocina con ácido maleico en  
etanol, y someter a succión y secar el producto obtenido, se ob-  
tienen 6,6 g de monomaleato de 3(N)-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-  
5 dibenzo-(c,g)-pirazino- $\overline{[1,2-a]}$ -azocina, de punto de fusión de 164  
a 165°C.

Se reducen 3 g de 3(N)-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-  
dibenzo-(c,g)-pirazino- $\overline{[1,2-a]}$ -azocina, con diborano en tetrahidro-  
furano, y se aísla como se describe en el Ejemplo 1 d. El producto  
10 final, 3-(N)-metil-2,3,4,4a,9,10-hexahidro-1H-dibenzo-(c,g)-pirazino-  
 $\overline{[1,2-a]}$ -azocina, se convierte en el monoclórhidrato, que a 270°C  
no funde todavía.

Ejemplo 7

15 a. Por el método del Ejemplo 5 b, se convierte N-clo-  
roacetil-2--fenil-4-bromocanilina, de p.f. de 108 a 110°C, en la -  
2-bromo-6-clorometilfenantridina de p.f. de 186 a 188°C.

b. Después, el compuesto obtenido es convertido en  
la correspondiente 2-bromo-6-metilaminometilfenantridina, compues-  
20 to aceitoso, mediante metilamina, según el Ejemplo 5 c.

c. El producto preparado en b fué reducido con  $\text{LiAlH}_4$ ,  
y luego se le hizo reaccionar con oxalato de dietilo, provocando  
el cierre del anillo formando la 1,2-diceto-3-metil-2,3,4,4a-tetra-  
hidro-1H-pirazino-(1,2,-f)-10-bromofenantridina, de p.f. de 251  
25 a 253°C.

d. La dicetona obtenida fué reducida finalmente con  
diborano, formando la 3-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-(1,2-f)-  
10-bromofenantridina, sustancia aceitosa, cuyo clorhidrato funde a  
240 a 250°C (descomposición).

337526



### Ejemplo 8

Se prepara una preparación farmacéutica, adecuada para inyección, disolviendo los siguientes ingredientes en agua, y esterilizando la solución obtenida:

5	Producto final del Ejemplo 1 (punto de fusión de 235 a 240°C.)	1	mg
	Cloruro sódico	8,5	mg
	Oxibenzoato de metilo	0,85	mg
	Oxibenzoato de propilo	0,15	mg
10	Agua destilada, hasta	1,0	ml

Esta preparación es activa contra las enfermedades cardiovasculares.

### Ejemplo 9

15 Se disuelven en 100 g de agua, con calentamiento, 5 g del monoclóridato del producto final del Ejemplo 5 (punto de fusión de 256 a 266°C) y 1 g de clorocresol. Luego se hace una solución fundiendo juntos 12,5 g de espermaceti, 12 g de cera blanca y 56 g de parafina líquida. Luego, esta última solución es añadida  
20 a la primera, y se agita hasta que se ha enfriado la mezcla.

Así se obtiene una crema farmacéutica. Es usada contra diversas clases de molestias alérgicas.

### Ejemplo 10

25 Se mezclan 20 g de clorhidrato de 6-metilaminometil-5,6-dihidrobenzo-(b,f)-azocina (Ejemplo 6 e), 25 g de almidón y 97 g de lactosa. Se añade a la mezcla una solución de 2 g de gelatina en agua, amasando. La mezcla obtenida es granulada, seca-



da, mezclada con 1 g de estearato de magnesio y 5 g de talco, y comprimida, formando tabletas.

5 Dichas tabletas son tratadas con una solución de goma laca (1,5 mg por tableta) en etanol, secadas luego, y tratadas adicionalmente con una solución acuosa de 3,5 mg de gelatina por tableta. Luego son revestidas las tabletas con talco (3 mg), almidón (5 mg) y azúcar (280 mg). Las tabletas revestidas son -  
10 pulidas con una mezcla de cera blanca (0,02 mg) y cera de carnauba (0,06 mg por tableta). Estas tabletas se pueden usar como preparación antidepresiva.

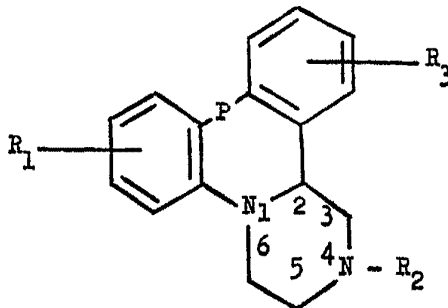
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el 12 de Marzo de 1.966, bajo el núm. 66-03.256, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- N O T A -

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:

20 1.- Un procedimiento para la manufactura de nuevas piperazinas de fórmula general:



337526

- 17 -

6.4.67



donde  $R_1$  y  $R_3$  representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un grupo aciloxi, alcoholilo o alcoxi inferiores, o un grupo trifluorometilo;  $R_2$  representa hidrógeno, alcoholilo o aralcoholilo inferiores, un grupo aminoetilo o aminopropilo sustituido en el N con un grupo alcoholilo inferior, o un grupo alcoholilo inferior con un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno; y P representa un enlace sencillo, un grupo metileno, etileno o etilidano; caracterizado por reducir los grupos ceto presentes en al menos una de las posiciones 3, 5 y 6 del anillo de piperazina de los compuestos correspondientes.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa con un hidruro de álcalialuminio, diborano, o una mezcla de estos dos compuestos.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se aplica un producto de partida preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general II, donde  $R_1$ ,  $R_3$  y P tienen el significado antes indicado, y X representa halógeno, con una amina de fórmula  $R_2NH_2$ , donde  $R_2$  tiene el significado antes mencionado.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se aplica un producto de partida preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y P tienen el significado indicado, con un compuesto de fórmula IV, donde X representa halógeno o un grupo alcoxi inferior, y Z hidrógeno u oxígeno, formando una 5-ceto-, 6-ceto- y 5,6-diceto-piperazina, respectivamente.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se aplica un producto de partida preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V, donde  $R_1$ ,  $R_3$  y P tienen el significado antes indicado, y R representa un grupo alcoholilo



inferior, con el compuesto  $\text{halCH}_2\text{-CN}$ , donde hal representa un átomo de halógeno, seguido por hidrogenación catalítica del nitrilo resultante, y ciclación de la amina resultante, formando 3-cetopiperazina.

5                   6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se aplica un producto de partida preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V con el compuesto  $\text{halCH}_2\text{-COhal}$ , donde hal representa un átomo de halógeno, seguido por ciclación del producto de condensación obtenido, con la amina  $\text{R}_2\text{NH}_2$ ,  
10 formando la 3,6-dicetopiperazina.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se aplica un producto de partida preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V con el compuesto  $\text{halCH}_2\text{COOR}$ , donde hal y R tienen el significado antes mencionado, seguido por  
15 conversión del diéster formado, por ciclación con la amina  $\text{R}_2\text{NH}_2$  formando la 3,5-dicetopiperazina.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se aplica un producto de partida preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III, donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$  y P tienen  
20 el significado antes indicado, y  $\text{R}_2$  representa hidrógeno, con éster bencilico del ácido clorofórmico, en una base orgánica, tras lo cual el producto obtenido es copulado con haluro de ácido halógenoacético, tras lo cual se separa el grupo bencilixicarbonilo, por reducción catalítica, y se cierra finalmente el anillo de piperazina en el producto formado.  
25

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se aplica un producto de partida preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI, donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$  y P tienen  
30 el significado indicado, y X representa halógeno, con  $\text{halCH}_2\text{-COhal}$ , donde hal representa halógeno, seguido por conversión del derivado

337526



de halógeno acetilo formado, con la amina  $R_2NH_2$ , al derivado de 6-cetopiperazina.

10.- Un procedimiento para la manufactura de nuevas piperazinas.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado por los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

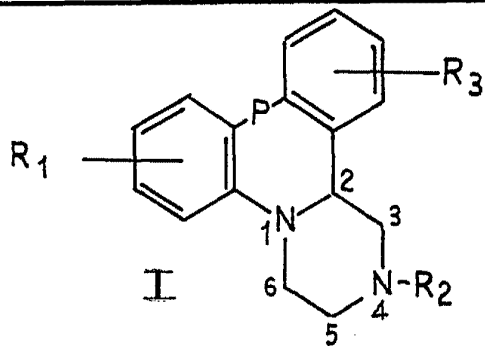
P.A.

21 ABR: 1964

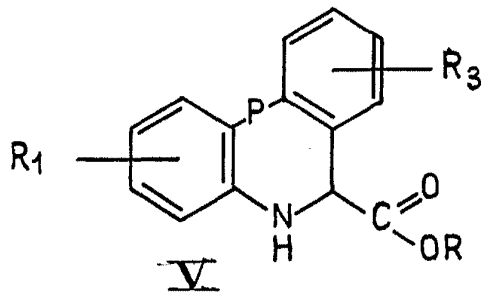
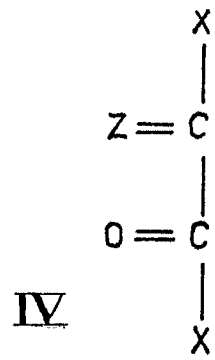
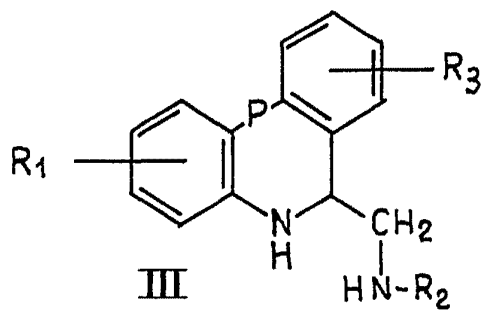
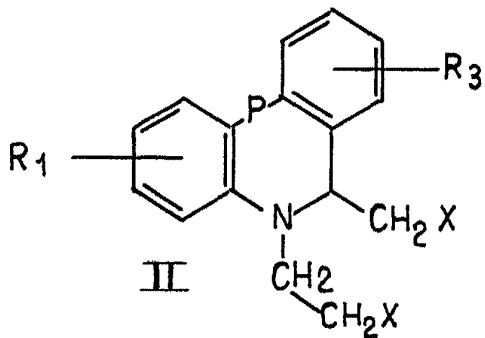
Alberto de Lizaburu  
Por Poder

337526

MGM/-  
6.4.67

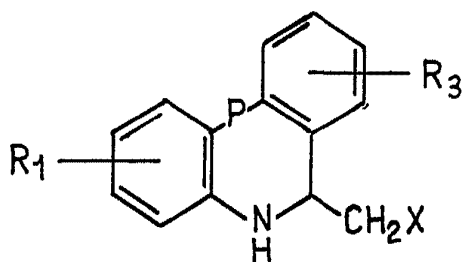


337526

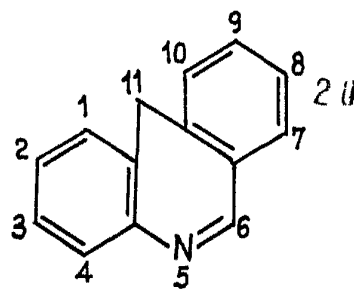


ESCALA VARIABLE

254574



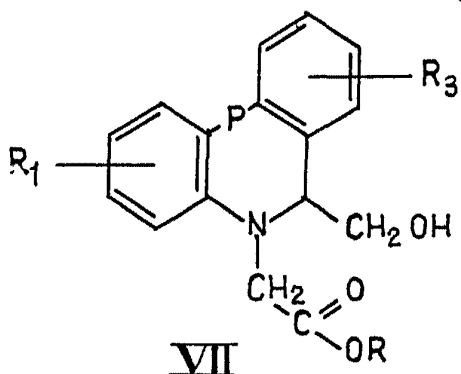
VI



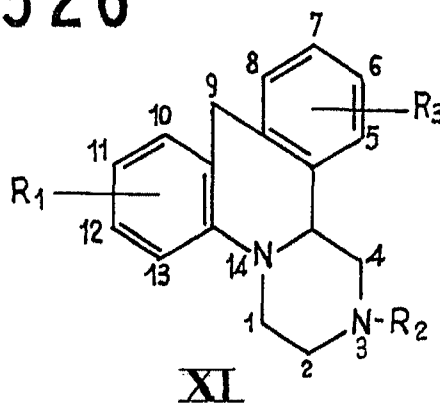
X



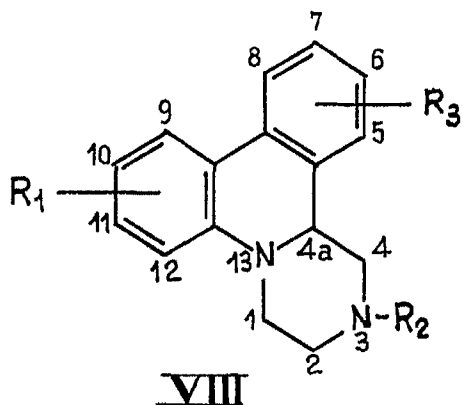
337526



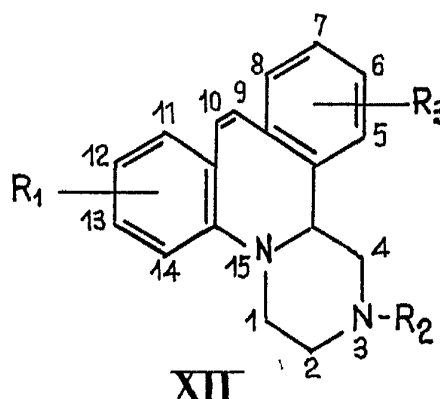
VII



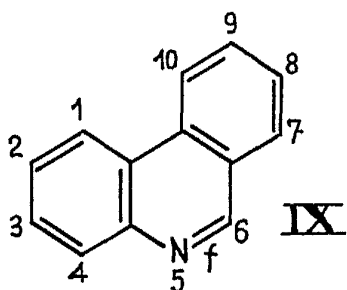
XI



VIII



XII



IX

*Arch*

ESCALA VARIABLE