

342460

PATENTE DE INVENCION

Ref: 2769.

342460



A61K 00/00

## Memoria Descriptiva

sobre:

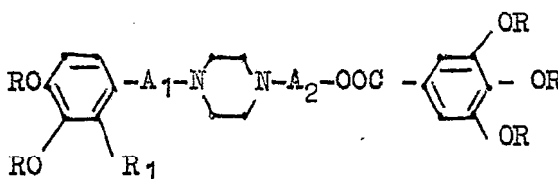
"Procedimiento para la obtención de derivados de la piperacina".

*Solicitante:* CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en 6000 Frankfurt (Main)-Fechenheim, Alemania.

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de piperacina de fórmula general.

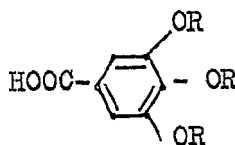


342460

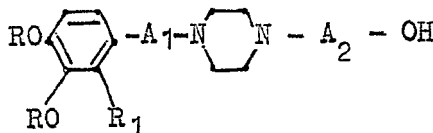


5. en la que R significa un resto de alquilo con 1 o 2 átomos de carbono, R<sub>1</sub> hidrógeno o un resto alcoxi con 1 o 2 átomos de carbono y A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> restos de alquileno de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, pudiendo A<sub>2</sub> estar además sustituido por un resto de alcoxi inferior.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza porque, un ácido trialcoxibenzóico de fórmula general

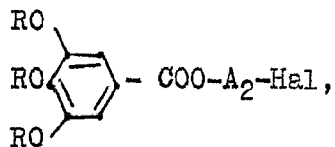


10. o bien sus derivados funcionales, se hacen reaccionar con un alcohol de fórmula general

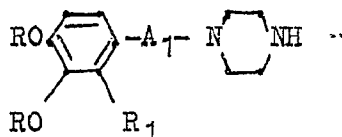


en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, o porque un trialcoxibenzoato de halogenoalquilo de fórmula general

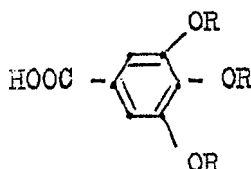
342460 3



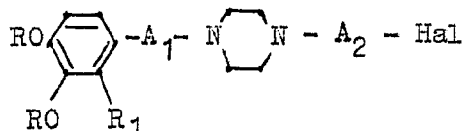
en la que Hal significa un átomo de halógeno, se condensa con un derivado de piperacina, de fórmula general



5. en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, o porque una sal alcalina de un ácido trialcoxibenzóico, de fórmula general



se hace reaccionar con un derivado de piperacina de fórmula general



10. Las sales de los derivados de piperacina obtenidos son sustancias incoloras, cristalinas fácilmente

342460



30 JUN 1961

te solubles en agua. Representan valiosos medicamentos. Son especialmente excelentes dilatadores de la coronaria y en este aspecto superiores a los productos de esta clase conocidos.

5. El estudio farmacológico del efecto dilatador de los vasos de la coronaria se realizó a base de la variación de la presión de oxígeno en la sangre de las venas coronarias en el perro, según el método de W.K.A. Schaper y colaboradores (vease W.K.A. Schaper, R. Khonneux y J.M. Bogaard "Über die kontinuierliche Messung des Sauerstoffdrucks im venösen Coronarblut" (Sobre la medición continua de la presión del oxígeno en la sangre de las venas coronarias) (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. y Pharmak. 245, 383-389 (1963)). Los animales narcotizados, de respiración espontánea, recibieron los preparados de investigación aplicados en forma intravenosa.
10. En esta disposición de ensayo produce una dilatación de las arterias de la coronaria, provocada por la sustancia a investigar, y por lo tanto el aumento del flujo coronario que esto implica, un aumento de la presión del oxígeno en la sangre de las venas coronarias. La medición de la presión del oxígeno se efectuó polarográficamente con un electrodo de platino según Gleichmann-Lübbbers (vease U. Gleichmann y D.W. Lübbbers "Die Messung des Sauerstoffdrucks in Gasen und Flüssigkeiten mit der Platin-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut" (La medición de la presión de oxígeno en gases y líquidos con el electrodo de platino teniendo en consideración especial la medición en la sangre) Pflügers Arch. 271, 431-455 (1960) ). La frecuencia cardíaca se
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

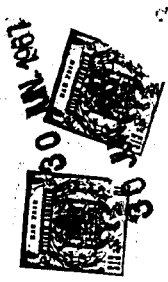
- 5 -  
342460



determinó electrónicamente, en forma continua, de la máxima sistólica de la presión sanguínea arterial.

En la tabla a continuación se han resumido los resultados de las investigaciones farmacológicas realizadas. Los preparados se comprobaron cada vez en forma de sus dihidrocloruros.

342460

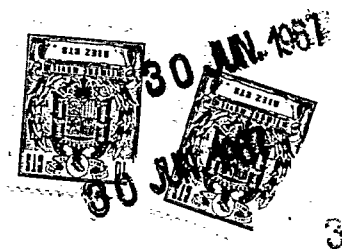


Preparado	ID 50 E/kg ratón	Dosificación mg/kg i.v.	Variación máxima de la presión del oxígeno en la sangre de las venas coronarias en %	Variación máxima de la frecuencia cardíaca en min.
1-(3,4-dimetoxibenil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-etil/-piperacina	i.p.: 0.175	2.0	+ 78	10
1-(3,4-dimetoxibenil)-4- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-butil/-piperacina	i.p.: 0.25	2.0	+ 69	40
1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil/-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-etil/-piperacina	i.v.: 0.057	2.0	+ 79	10
1- $\sqrt{1}$ -metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil/-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-etil/-piperacina	i.p.: 0.19	2.0	+ 118	> 50
1- $\sqrt{1}$ -metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil/-4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-propil/-piperacina	i.p.: 0.097	2.0	+ 90	40
1- $\sqrt{1}$ -metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil/-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-propil/-piperacina	i.p.: 0.11	2.0	+ 100	20
1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil/-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-propil/-piperacina	i.v.: 0.038	2.0	+ 49	30
1- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenil)-propil/-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-propil/-piperacina	i.p.: 0.29	2.0	+ 34	> 20
1- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenil)-propil/-4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-propil/-piperacina	i.p.: 0.17	2.0	+ 43	30
1- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenil)-propil/-4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-butil/-piperacina	i.p.: 0.15	2.0	+ 138	> 30
1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil/-4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-propil/-piperacina	i.p.: 0.11 i.v.: 0.016	2.0	+ 52	40
1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil/-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenil)-propil/-piperacina	i.p.: 0.12 i.v.: 0.028	2.0	+ 118	> 50

342460

342460

Preparado	LD 50 g/kg ratón	Dosificación mg/kg i.v.	Variación oxígeno en %
1-(3,4-dimetoxibencil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.175	2.0	+ 78
1-(3,4-dimetoxibencil)-4- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.25	2.0	+ 69
1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil- $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.v.: 0.057	2.0	+ 79
1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil- $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.19	2.0	+ 111
1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil- $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.097	2.0	+ 90
1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil- $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.11	2.0	+ 100
1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil- $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.v.: 0.038	2.0	+ 49
1- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenil)-propil- $\sqrt{7}$ -propil- $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.29	2.0	+ 34
1- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenil)-propil- $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.17	2.0	+ 43
1- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenil)-propil- $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.15	2.0	+ 138
1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil- $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.11 i.v.: 0.016	2.0	+ 52
1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil- $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil- $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.12 i.v.: 0.028	2.0	+ 118



30

ón	Variación máxima de la presión del oxígeno en la sangre de las venas coronarias		Variación máxima de la frecuencia cardíaca	
	en %	en min.	en %	en min.
	+ 78	10	- 17	20
	+ 69	40	+ 5	15
	+ 79	10	- 21	30
	+ 118	>60	- 12	30
	+ 90	40	- 21	40
	+ 100	20	- 10	30
	+ 49	30	- 23	>40
	+ 34	>20	- 23	>20
	+ 43	30	- 25	30
	+ 138	>30	- 9	>30
	+ 52	40	- 20	40
	+ 118	>50	- 11	10

342460



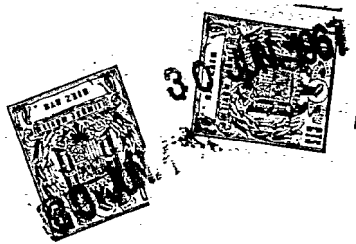
Preparado	LD 50 g/kg ratón	Dosificación mg/kg i.v.	Variación máxima de la presión del origen no en la sangre de las venas coronarias en ml.h.	Variación máxima de la frecuencia cardíaca en ml.h.		
1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil/ $\sqrt{4}$ - $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil/ $\sqrt{2}$ -piperacina	i.p.: 0.13 i.v.: 0.03	2.0	+ 42	> 30	- 11	> 30
1- $\sqrt{1}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil/ $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil/ $\sqrt{1}$ -piperacina	i.p.: 0.15	2.0	+ 74	> 40	- 8	> 20
1- $\sqrt{1}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil/ $\sqrt{4}$ - $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/ $\sqrt{1}$ -piperacina	i.p.: 0.066	2.0	+ 128	40	- 30	40
1- $\sqrt{1}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil/ $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/ $\sqrt{1}$ -piperacina	i.p.: 0.115	2.0	+ 80	80	+ 5	80
1- $\sqrt{3}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-propil/ $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil/ $\sqrt{1}$ -piperacina	i.p.: 0.19	2.0	+ 53	50	- 16	> 60
1- $\sqrt{3}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-propil/ $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/ $\sqrt{1}$ -piperacina	i.p.: 0.15	2.0	+ 45	30	- 18	> 30
1-(2,3,4-trimetoxibenecil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil/ $\sqrt{1}$ -piperacina	p.o.: 0.38	2.0	+ 103	50	- 14	50
1-(2,3,4-trimetoxibenecil)-4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/ $\sqrt{1}$ -piperacina	i.p.: 0.17 i.v.: 0.028	2.0	+ 60	50	- 25	75
1-(2,3,4-trimetoxibenecil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/ $\sqrt{1}$ -piperacina	i.p.: 0.16	2.0	+ 63	60	- 14	> 80
1-(2,3,4-trimetoxibenecil)-4- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil/ $\sqrt{1}$ -piperacina		2.0	+ 102	60	- 12	25

342460

342460

Preparado	LD 50 g/kg ratón	Dosificación mg/kg i.v.	Variación en %
1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.13 i.v.: 0.03	2.0	+ 42
1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.15	2.0	+ 74
1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.066	2.0	+ 128
1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.115	2.0	+ 80
1- $\sqrt{3}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.19	2.0	+ 53
1- $\sqrt{3}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.15	2.0	+ 45
1-(2,3,4-trimetoxibencil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina	p.o.: 0.38	2.0	+ 103
1-(2,3,4-trimetoxibencil)-4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.17 i.v.: 0.028	2.0	+ 60
1-(2,3,4-trimetoxibencil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina	i.p.: 0.16	2.0	+ 63
1-(2,3,4-trimetoxibencil)-4- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil $\sqrt{7}$ -piperacina		2.0	+ 102

342460



ión .v.	Variación máxima de la presión del oxígeno en la sangre de las venas coronarias en %	en min.	Variación máxima de la frecuencia cardíaca en %	en min.
+ 42	>30		- 11	>30
+ 74	>40		- 8	>20
+ 128	40		- 30	40
+ 80	80		+ 5	80
+ 53	50		- 16	>60
+ 45	30		- 18	>30
+ 103	50		- 14	50
+ 60	50		- 25	75
+ 63	60		- 14	>80
+ 102	60		- 12	25

342460

- 8 -  
342460



- Para la preparación de grageas y tabletas con los derivados de piperacina, que se obtienen de acuerdo con la presente invención, como componente de material activo, se pueden mezclar estas sustancias con
5. los excipientes auxiliares usuales para la fabricación de tabletas tales como fécula, lactosa, talco y similares. Se pueden emplear todos los materiales para la fabricación de tabletas y grageas usuales en farmacia. Para la preparación de soluciones inyectables son especialmente adecuados por ejemplo los hidroclo-  
10. ruros de los derivados de piperacina, ya que estos, en la mayoría de los casos, son de buena solubilidad en agua. Naturalmente se pueden preparar también en forma conocida soluciones inyectables de productos no solubles en  
15. agua empleando simultáneamente agentes de suspensión conocidos, emulsionadores y/o facilitadores de la solución.

Ejemplo 1

20. Dihidrocloreuro de la 1- $\overline{1}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\overline{7}$ -4- $\overline{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoil)propil $\overline{7}$ -piperacina.

- 17,6 g (=0,05 moles) de 1- $\overline{1}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\overline{7}$ -4-(2-hidroxipropil)-piperacina se disuelven en 100 cc de benceno anhidro y a temperatura  
25. ambiente, se añade goteando en el plazo de 30 minutos, una solución de 11,5 g (=0,05 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo en 50 cc de benceno seco. Después se agita durante 5 - 6 horas hirviendo bajo reflujo. Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción con  
30. 200 cc de agua, se agita durante una hora a temperatura

- 9 -  
342460



- ambiente y la capa acuosa se separa del residuo. Esta se pone alcalina con amoníaco acuoso al 10 % y el aceite precipitado se recoge en éter. La solución etérea se lava tres veces con agua y se seca sobre sulfato de sodio encandescido. Ahora se separa el disolvente por destilación, el aceite viscoso incoloro residual se recoge en poco alcohol anhidro y se mezcla con ácido clorhídrico alcohólico hasta que reaccione ácido al congo. Después de reposar bajo enfriamiento con hielo se aspira el producto cristalizado. Recristalizado en alcohol anhidro se obtiene el dihidrocloruro de la 1-1-metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil-4-2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-7-piperacina en forma de cristales incoloros del p.f. 205°.
15. Rendimiento: 22 g = 71 % de la teoría.

Ejemplo 2

Dihidrocloruro de la 1-(3,4-dimetoxibencil)-4-3-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-7-piperacina.

- 23,6 g (=0,1 moles) de N-(3,4-dimetoxibencil)-piperacina se disuelven en 100 cc de dimetilformamida y después de agregar 5,4 g (=0,1 moles) de metilato de sodio a 50-60° se gotea agitando en el plazo de una hora una solución de 29 g (=0,1 moles) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de 3-cloropropilo en 50 cc de dimetilformamida. Después se agita durante 12 horas a 100°. Se concentra en vacío al chorro de agua y el residuo se mezcla con 100 cc de agua. Se extrae con éter y la solución etérea se lava varias veces con agua. Después se seca sobre sulfato de sodio encandescido y la solución se concentra por evaporación a aproximadamente 100 cc.

- 10 -  
342460



- Mezclando con ácido clorhídrico etéreo se obtiene el dihidrocloruro de la 1-(3,4-dimetoxibencil)-4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)propil-7-piperacina. Recristalizado en poco alcohol anhidro se obtiene en forma de cristales incoloros del p.f. 231-233°.
- 5.

Rendimiento: 42 g = 75 % de la teoría.

Ejemplo 3

Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil-7-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-7-piperacina.

10. A una suspensión de 23,4 g (=0,1 moles) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de sodio en 100 cc de dimetilsulfóxido se gotea a 30-40°, agitando, una solución de 40 g (=0,1 moles) de 1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil-7-4-(2-bromopropil)piperacina en 100 cc de dimetilsulfóxido. Se agita durante 12 horas a 50-60°. Después se concentra en vacío y el residuo se mezcla con 100 cc de agua. Se extrae entonces dos veces con benceno, los extractos reunidos se lavan varias veces con agua y se secan sobre sulfato de sodio encandescido. Después se concentra en vacío al chorro de agua, a 40°, a un pequeño volumen y se mezcla con ácido clorhídrico alcohólico hasta que la reacción sea ácida al congo. Después de reposar algún tiempo bajo enfriamiento con hielo, se aspira el cristalizado y se recristaliza de poco alcohol anhidro. Se obtiene así el dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil-7-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)propil-7-piperacina en cristales incoloros del punto de fusión 214-216°.
- 15.
- 20.
- 25.

Rendimiento: 40 g = 66 % de la teoría.

30. En forma análoga, como descrito en los ejemplos

342460

30/11/53



anteriores, se pueden obtener las siguientes sustancias:

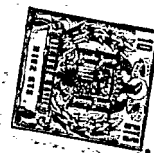
- 1) Dihidrocloruro de la 1-(3,4-dimetoxibencil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 169°(descom.)
- 2) Dihidrocloruro de la 1-(3,4-dimetoxibencil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 218°(descomp.)
- 3) Dihidrocloruro de la 1-(3,4-dimetoxibencil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-3-metoxi-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 171°(descomp.)
- 4) Dihidrocloruro de la 1-(3,4-dimetoxibencil)-4- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 202°(descomp.)
- 5) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 229°(descomp.)
- 6) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 226°(descomp.)
- 7) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 224°(descomp.)
- 8) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 223°(descomp.)
- 9) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-2-metil-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 219°(descomp.)
- 10) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenil)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 195°(descomp.)
- 11) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenil)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 210°(descomp.)

342460



- 12) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenil)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina  
p.f. 208° (descomp.)
- 13) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoxifenil)propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil $\sqrt{7}$ -piperacina  
p.f. 217° (descomp.)
- 14) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina  
p.f. 222° (descomp.)
- 15) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina  
p.f. 220° (descomp.)
- 16) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina  
p.f. 222° (descomp.)
- 17) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil $\sqrt{7}$ -piperacina  
p.f. 234° (descomp.)
- 18) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina  
p.f. 211° (descomp.)
- 19) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina  
p.f. 227° (descomp.)
- 20) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{2}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil $\sqrt{7}$ -piperacina  
p.f. 224° (descomp.)
- 21) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{3}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina  
p.f. 188° (descomp.)

342460



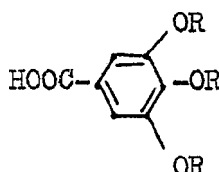
- 22) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{3}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 205° (descomp.)
- 23) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{3}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 203° (descomp.)
- 24) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{3}$ -(2,3,4-trimetoxifenil)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 218° (descomp.)
- 25) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 225° (descomp.)
- 26) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 226° (descomp.)
- 27) Dihidrocloruro de la 1- $\sqrt{7}$ -metil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 216° (descomp.)
- 28) Dihidrocloruro de la 1-(2,3,4-trimetoxibencil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 224° (descomp.)
- 29) Dihidrocloruro de la 1-(2,3,4-trimetoxibencil)-4- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 230° (descomp.)
- 30) Dihidrocloruro de la 1-(2,3,4-trimetoxibencil)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 230° (descomp.)
- 31) Dihidrocloruro de la 1-(2,3,4-trimetoxibencil)-4- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil $\sqrt{7}$ -piperacina p.f. 202° (descomp.)



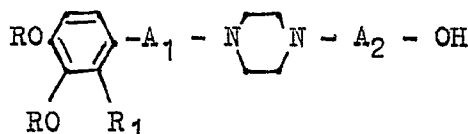
30 JUN 1953

- 15 -  
342460

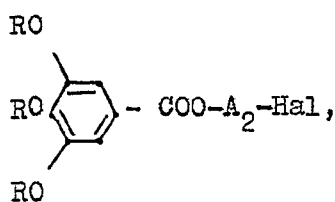
recta o ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, pudiendo  $A_2$  estar además sustituido por un resto de alcoxi inferior, caracterizado porque un ácido trialcoxibenzóico de fórmula general



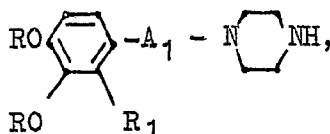
5. o bien sus derivados funcionales, se hacen reaccionar con un alcohol de fórmula general



en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, porque un trialcoxibenzoato de halogenoalquilo de fórmula general



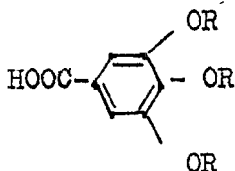
10. en la que Hal significa un átomo de halógeno, se condensa con un derivado de piperacina de fórmula general



30 JUN 1967

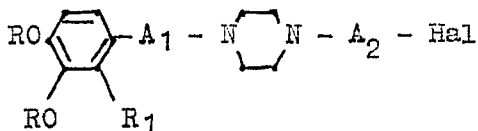
342460

en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, o porque una sal alcalina de un ácido trialcoxibenzóico de fórmula general



se hace reaccionar con un derivado de piperacina de fórmula general

5.



2a.- "Procedimiento para la obtención de derivados de la piperacina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

30 JUN 1967

Madrid

CASSELLA FARBWERKE MAINTUR AGTLENGESELLSCHAFT

J. GÓMEZ ACESO Y MODER  
p.p. Firmado: F. Hernández Ruiz