

PATENTE DE INVENCION

Case SU 486/1+2.

345694

*Memoria Descriptiva*

*sobre*

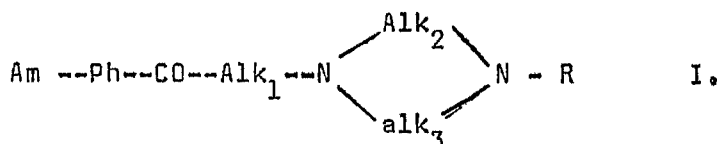
"Procedimiento para la obtención de 3-(4-R-piperazino)-terc.amino-propiofenonas".

-----

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

-----

El objeto de la presente invención es la obtención de nuevas 3-(4-R-piperazino)-terc.-amino-propiofenonas de fórmula general I



345694



3 OCT. 1967

5. en la que Am significa un radical amino terciario, Ph un radical fenilo, cada uno de los símbolos  $alk_1$ ,  $Alk_2$  y  $alk_3$  alquileo inferior, que separan los radicales adyacentes por dos átomos de carbono, y R un resto a rilo o un resto heterocíclico de carácter aromático, y sus compuestos amónicos cuaternarios.

- En la fórmula I está el radical amino cuaternario Am sustituido por ejemplo por restos hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos.
10. Radicales amino Am preferentes son: di-alquilo inferior-amino, N-alquilo inferior-N-alquienil inferior-amino, N-alquilo inferior-N-cicloalquilamino, N-alquilo inferior-N-cicloalquilo-alquilo inferior-amino, preferentemente con 3 hasta 7 átomos de carbono de anillo, N-alquilo inferior-N-fenil-alquilo inferior-amino ó N-alquilo inferior-N-arilamino, alquilen inferior-imino mono- ó bicíclico (N-aza-cicloalquil ó N-aza-bicicloalquil), aralquilenimino, hidroxi-aralquilenimino, o monoaza-, monooxa- ó monotiaalquilenimino inferior monocíclico, N-alquilo inferior imino, N-hidroxi-alquilo inferior-imino libre o esterificado, por ejemplo N-alcanciloxi inferior-alquilo inferior-imino ó N-fenil-alquilo inferior-imino ó N-aril-azaalquilenimino, en los cuales los heteroátomos están separados por los menos por dos átomos de carbono y la expresión "inferior" define restos con máximo 7 átomos de carbono. Ejemplos de los restos arriba mencionados son: dimetilamino, metil-etilamino, dietilamino, di-n- ó -i-propilamino ó di-n-butilamino; N-metil-N-alilamino, N-n-propil-N-alilamino ó N-metil-N-2-butenilamino; N-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

345694



- metil-N-ciclopropilamino, N-etil-N-          amilamino, N-metil-N-ciclohexilamino, N-n-propil-N-ciclopropilamino ó N-metil-N-cicloheptilamino, N-metil-N-ciclopropil-metilamino, N-etil-N-(2-ciclopentiletel)-amino
5. ó N-metil-N-ciclopentilmetilamino; N-metil-N-bencilamino, N-metil-N-(1- ó 2-feniletel)-amino; N-metil-N-fenilamino, N-isopropil-N-fenilamino ó N-n-butyl-N-fenilamino; etilenimino, pirrolidino, piperidino, 1,4-pentilenimino, 3-metil-, 3-fenil- ó 3-hidroxi-3-fenil
10. -1,5-pentilenimino, 2,5- ó 1,6hexilenimino, 2,6heptilenimino, 2-aza-2-biciclo [2,2,1]heptilo, 2-aza-2-biciclo [2,2,2] ó [3,2,1]octilo, 3-aza-3-biciclo [3,2,1] ó [3,3,0]octilo, 2-aza-2-biciclo [3,2,2] ó [3,3,1]nonilo, 3-aza-3-biciclo [3,2,2] ó [3,3,1]noni
15. lo, 2-aza-2-, 3-aza-3-, 7-aza-7- ó 8-aza-8-biciclo [4,3,0]nonilo ó 2-aza-2- ó 3-aza-3-biciclo [4,4,0]decilo; piperacino, 3-aza-1,6-hexilenimino, 4-aza-1,7-heptilenimino, morfolino, 3,5-dimetil-morfolino, tia morfolino, N-metil-, ~~N-metil-~~, N-etil- N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-acetoxi-etil)-, N-bencil- ó N-fenil-piperazino, -3-aza-1,6-hexilenimino ó -4-aza-1,7-heptilenimino.
20. no.

El resto arílico R significa especialmente fenilo. Un resto heterocíclico de carácter aromático

25. R significa especialmente un resto monocíclico heterocíclico con máximo 2 heteroátomos, preferentemente átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, tales como piridilo, furilo, tienilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, oxazinilo o tiazinilo.

30. Estos restos R pero también los restos de

345694



arilo existentes en el radical  $\text{ar}_n$  Am arriba mencio-  
nado y el radical fenileno Ph pueden estar sin susti-  
tuir o sustituidos por uno o varios sustituyentes

- iguales o distintos. Sustituyentes son, por ejemplo,
5. alquilo inferior, tal como metilo, etilo, n- ó i-pro-  
pilo ó -butilo, hidroxí eterado o mercapto, tal como  
alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, o alquilo in-  
ferior-mercapto, por ejemplo metoxi, etoxi, n- ó -i-  
propoxi ó -butoxi, metilendioxi, 1,1- ó 1-2-etilendioxi
10. xi, metil- ó etilmercapto, ó hidroxí esterificado, tal  
como halógeno, por ejemplo fluor, cloro o bromo, tri-  
fluormetilo, nitro ó amino, por ejemplo, di-alquilo  
inferior-amino, tal como dimetilamino o dietilamino.

Radicales de fenileno Ph preferentes son:

15. 1,4-fenileno, (alquilo inferior)-1,4-fenileno, (alco-  
xi inferior)-1,4-fenileno, (alquilo inferior-mercapto)-  
1,4-fenileno, (halógeno)-1,4-fenileno, (trifluorme-  
til)1,4-fenileno ó (nitro)-1,4-fenileno.

Restos R preferentes son fenilo, (alquilo

20. inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (alquilo  
inferior-mercapto)-fenilo, (halógeno)fenilo, (trifluor  
metil)fenilo, (nitro)-fenilo, (di-alquilo inferior-  
amino)-fenilo, piridilo, (alquilo inferior)-piridilo,  
furilo, (alquilo inferior)-furilo, tienilo, (alquilo
25. inferior)-tienilo, piridazilo, (alquilo inferior)-pi-  
ridazilo, pirimidilo, (alquilo inferior)-pirimidilo,  
pirazinilo, (alquilo inferior)-pirazinilo, oxazini-  
lo, (alquilo inferior-oxazinilo, tiazinilo ó (alquilo  
inferior)-tiazinilo.

30. Los radicales alquilenos inferior  $\text{alk}_1$ ,  $\text{alk}_2$ .

345694



y alk<sub>3</sub> significan preferentemente 1,2-etileno, pero también 1,2-propileno, 1,2- ó 2,3-butileno, 1,2- ó 2,3-pentileno ó 3,4-hexileno.

5. Los compuestos amónicos cuaternarios según la presente invención son preferentemente los compuestos amónicos cuaternarios de alquilo inferior o aralquilo, por ejemplo de metilo, etilo, propilo, bencilo, 1- ó 2-fenil-etilo.

10. Los compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades farmacológicas, Además de su efecto adrenolítico, analgético, hipodérmico, hipotensivo y potenciador de los efectos de la reserpina o pentotal o los efectos inversores de los efectos estimulantes de la amfetamina, cafeína, cocaína o morfina,  
15. muestran los nuevos compuestos en primer unos efectos depresores sobre el sistema nervioso central, que se pueden demostrar en ensayos con animales, por ejemplo en los mamíferos, tales como ratones, ratas, conejos, perros y monos.

20. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto especialmente como medios amortiguadores del sistema nervioso central. Además se pueden emplear los productos del presente procedimiento como productos intermedios para la obtención de otros valiosos compuestos, especialmente de actividad farmacológica.  
25.

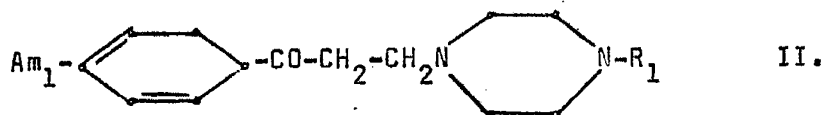
Especialmente importantes son los compuestos de fórmula I en la que Am significa alquilenimino inferior, monoaza-, monoxa- ó monotialquilenimino inferior, en donde los heteroátomos están separados por 2 átomos de carbono como mínimo, Ph significa 1,4-fenileno, (alquilo inferior)1,4-fenileno, (alcoxi inferior)-1,4-fenileno, (alquilo inferior-mercapto)1,4-fenileno, (ha-  
30.

345694



- logeno)1,4-fenileno, ó (nitro)-1,4-fenileno, cada uno de los símbolos  $alk_1$ ,  $alk_2$  y  $alk_3$  significa 1,2-etileno ó 1,2-propileno, y R fenilo, (alquilo inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (alquilo inferior-mercapto)-fenilo, (halógeno)-fenilo, (nitro)-fenilo, piridilo ó (alquilo inferior)-piridilo y también los compuestos de fórmula I en la que Am significa di-alquilo inferior-amino, alquilenimino bicíclico con máximo con 10 átomos de carbono,  $R_0$ -alquilenio inferior-imino,  $R_0$ -hidroxi-alquilenio inferior-imino, ó N-alquilo inferior-imino, N-hidroxi-alquilo inferior-imino, N- $R_0$ -alquilo inferior, imino ó N- $R_0$ -mono-aza-alquilen-imino inferior, en la que los heteroátomos están separados por lo menos por dos átomos de carbono. Ph significa 1,4-fenileno, (alquilo inferior), 1,4-fenileno, (alcoxi inferior)-1,4-fenileno, (alquilo inferior-mercapto) 1,4-fenileno, (halógeno)1,4-fenileno ó (nitro)1,4-fenileno, cada uno de los símbolos  $Alk_1$ ,  $alk_2$  y  $alk_3$  significa 1,2-etileno ó 1,2-propileno, y cada uno de los restos R y  $R_0$  fenilo, (alquilo inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (alquilo inferior-mercapto)-fenilo, (halógeno)-fenilo, (nitro)-fenilo ó (alquilo inferior)-piridilo.

Compuestos especialmente valiosos son aquellos de fórmula general II



en la que  $Am_1$  significa pirrolidino, piperidino, 4-metil-piperazino, 4-etil-piperazino, 4-(2-hidroxi-etil)

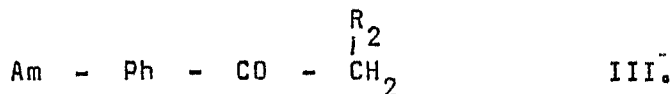
345694



- piperazino ó morfolino, y R<sub>1</sub> fenilo, (metil)-fenilo, (metoxi)-fenilo, (cloro)-fenilo, piridilo ó (metil)-piridilo y también los compuestos de fórmula general II, en la que Am<sub>1</sub> significa dimetilamino, 3-aza-3-bi
5. ciclo[3,2,2]nonilo, 4-hidroxi-4-fenil-piperidino ó 4-fenil-piperazino, y R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, compuestos que en administración oral o subcutánea a los ratones o ratas, en una dosificación de aproximadamente 1 hasta 50 mg/kg/día, muestran destacados efectos amortiguadores sobre el sistema nervioso central o, en administración subcutánea a los ratones en una dosificación de aproximadamente 50 y 100 mg/kg/día, muestran efectos analgéticos muy buenos, o en aplicación intraperitoneal en ratas agresivas (con lesiones septáneas), en una dosificación de aproximadamente 1 y 10 mg/kg/día, tiene excelentes efectos tranquilizantes, o en administración subcutánea a los ratones, en una dosificación de aproximadamente 0,5 -5 mg/kg/día, potencian considerablemente el efecto pentotático o reserpínico e invierten los efectos de la amfetamina, cafeína, cocaína o morfina, o en administración oral a monos, en una dosificación de aproximadamente 3 y 30 mg/kg/día, muestran excelentes efectos sedantes y eliminadores del miedo.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos, por ejemplo

a) condensando un compuesto de fórmula III

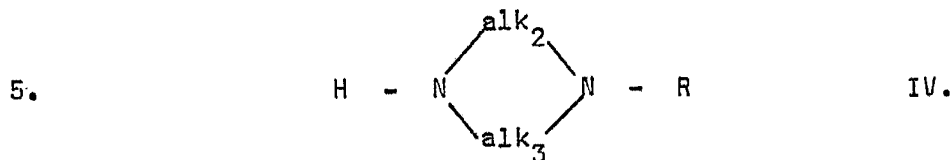


30. en la que R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior,

345694

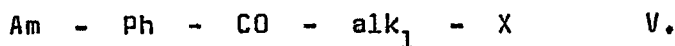


preferentemente hidrógeno, y un compuesto de fórmula IV.

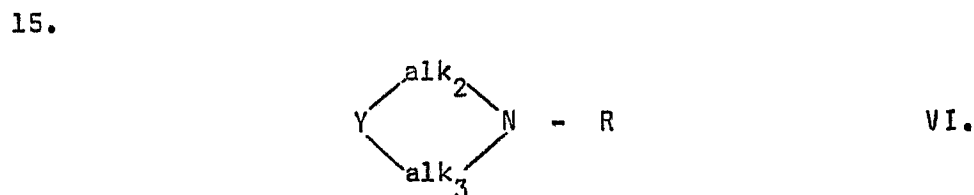


con formaldehído o sus derivados capaces de reacción, ó

10. b) condensando un compuesto de fórmula V

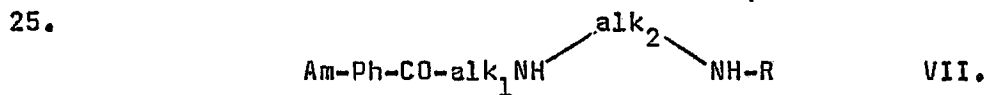


con un compuesto de fórmula VI



20. en la que X significa un radical hidroxí esterificado, capaz de reacción e Y imino, ó X significa amino e Y dos radicales hidroxí esterificados, capaces de reacción, o

c) condensando un compuesto de fórmula VII



con un compuesto de fórmula VIII



345694



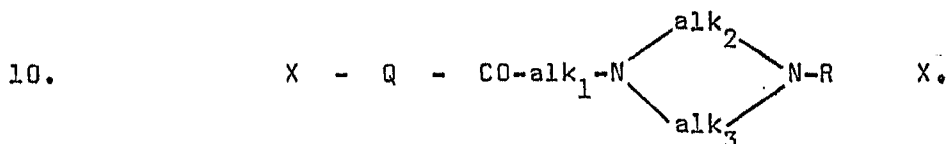
F 3001

en la que X significa un radical hidroxí esterificado capaz de reacción, ó

d) condensando un compuesto de fórmula IX

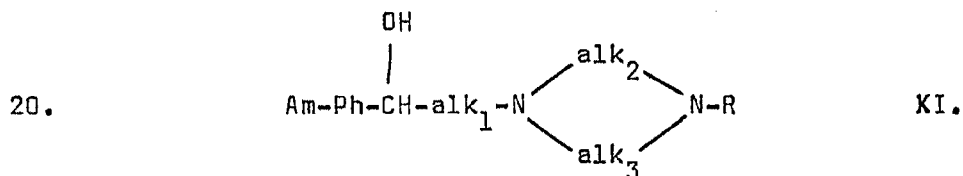


con un compuesto de fórmula X

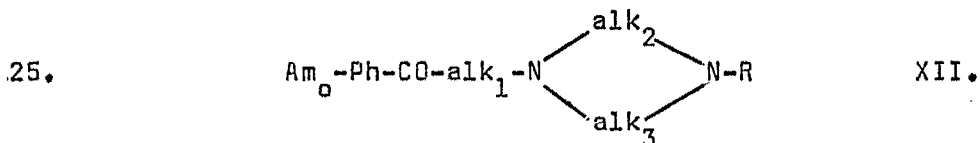


15. en la cual uno de los símbolos M y Q significa el resto Ph y el otro significa un enlace directo, y X significa un radical hidroxí esterificado, capaz de reacción, ó

e) oxidando un compuesto de fórmula XI



f) transformando en un compuesto de fórmula XII

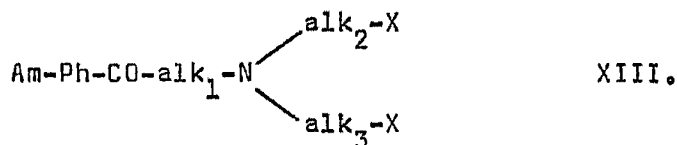


30. en la que Am<sub>o</sub> significa un radical transformable en un radical amino terciario, éste en un radical amino terciario, Am, ó

345694



g) condensando un compuesto de fórmula XIII



en la que X significa un radical hidroxí esterificado, capaz de reacción, con un compuesto de fórmula XIV



teniendo en las fórmulas III hasta XIV los testos Am, Ph, alk<sub>1</sub>, alk<sub>2</sub>, alk<sub>3</sub> y R los significados arriba indicados y, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en sus sales o compuestos amónicos cuaternarios. o una sal obtenida se transforma en el correspondiente compuesto libre y/o un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención.

- 15.
20. Un derivado capaz de reacción del formaldehído es por ejemplo el paraformaldehído, o un acetal, por ejemplo dimetoximetano, Un éster capaz de reacción de los alcoholes arriba mencionados es, por ejemplo, aquél de un ácido mineral ó sulfónico, preferentemente un hidrácido halógenado, por ejemplo el ácido clorhídrico o bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido metano-, etano-, benceno- ó p-toluenosulfónico. Un ester capaz de reacción de los fenoles arriba mencionados es preferentemente aquel del ácido fluorhídrico o clorhídrico. Un derivado ácido funcional, capaz de
- 25.
- 30.

345694



reacción, es por ejemplo un haluro de ácido, un anhídrido de ácido simple o mixto.

- Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos en sí conocidos, en presencia o bajo
5. ausencia de diluyentes, preferentemente de aquellos que son inertes para los reactivos y que los disuelven, catalizadores, agentes de condensación y/o en atmósferas inertes, a presión normal o más elevadas, bajo refrigeración, a temperatura ambiente o a temperaturas
10. más elevadas. Los agentes de condensación se emplean especialmente en las reacciones con los ésteres o derivados de ácido capaces de reacción, arriba mencionados, para eliminar el ácido formado. Estos medios de condensación son de carácter básico, por ejemplo carbonatos
15. o alcanolatos inferiores de alcali o metal alcalino térrico, o bases de nitrógeno orgánicas, tales como piridina o colidina, preferentemente aminas terciarias, por ejemplo tri-alquilo inferior-amina, tal como trietilamina. La reacción según Mannich de la variante a) del procedimiento se efectúa en forma en sí conocida. En la
20. acilación según la variante d) del procedimiento se emplean como agentes de condensación preferentemente los ácidos Lewis, tales como el cloruro de aluminio o el ácido polifosfórico. En la oxidación según la variante e) del procedimiento se pueden emplear agentes
25. de oxidación inorgánicos u orgánicos, tales como el ácido crómico, el acetato cúprico, o las cetonas en presencia de alcoholatos de metal, por ejemplo acetona y terc. butilado de aluminio. En la reacción según f)
30. significa  $Am_0$  por ejemplo un radical amino primario o



345694

- secundario que, según métodos en sí conocidos por ejemplo mediante tratamiento con un éster capaz de reacción adecuado de un alcohol o de un glicol, o con un compuesto oxo en presencia de un agente reductor, por
5. ejemplo con formaldehído en presencia de ácido fórmico, se transforma en el radical amino terciario Am. La reacción g) se efectúa también en forma en sí conocida, preferentemente en presencia de uno de los agentes aceptores de ácido arriba mencionados.
10. Un compuesto obtenido según el presente procedimiento se puede transformar, según métodos en sí conocidos, en otros compuestos de la presente invención.
15. Así se puede sustituir, por ejemplo, un radical amino secundario existente en un resto azaal quilenimino Am mediante reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol, preferentemente de un alcohol inferior, o mediante alquilización reductiva. Una base terciaria obtenida se puede cuaternizar en
20. forma análoga, por ejemplo con haluros de alquilo inferior o de aralquilo, por ejemplo cloruros, bromuros o yoduros, Además, un radical nitro existente se puede reducir en forma en sí conocida, por ejemplo con hidrógeno nascente.
25. Según las condiciones de reacción y los productos de partida se obtiene el compuesto final en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus sales de adición de ácido. Así se pueden obtener por ejemplo las sales básicas, neu
30. tras, ácidas o mixtas, en caso dado también los he-

345694



3 OCT. 1967

- mi-mono-,sesqui- o polihidratos de los mismos, Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en sí conocida en los compuestos libres, por ejemplo con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones.
5. Por otra parte puede formar la base libre obtenida sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, Para la obtención de sales de adición de ácido se emplean especialmente los ácidos de aplicación terapéutica, por ejemplo los hidrácidos halogenados, el ácido sulfúrico, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, propiónico, succínico,
10. glicólico, láctico, málico, tartrico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o pirúvico, el ácido fenil-acético, benzoico, l-amino-benzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-amino-salicílico, el ácido emboico, nicotínico, metanosulfónico,
20. etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico, la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.

- Estas y otras sales del nuevo compuesto,
25. tales como por ejemplo los picratos, pueden servir también para la limpieza de los compuestos libres obtenidos transformándose el compuesto libre en sales, separando éstas y liberando nuevamente de las sales el compuesto libre.

30. Debido a la estrecha relación existente

345694



entre los nuevos compuestos en su forma libre y en la forma de sus sales de adición de ácido, se entenderá en lo anterior y a continuación bajo el compuesto libre, según sentido y finalidad, en caso dado también

5. las correspondientes sales de adición de ácido.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento

10. y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o en las cuales los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o en las cuales los componentes de la reacción se emplean en caso dado en forma de sus sales. Así se pueden por ejemplo emplear las

15. aminas arriba mencionadas en forma de sus sales de metal alcalino, por ejemplo de sales sódicas o potásicas.

En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos.

20.

Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Así se puede obtener, por ejemplo, un producto de partida empleado en la reacción a) preferentemente en forma análoga a la reacción d) mediante condensación de anilinas o nitrobenzenos con haluros de ácido alcánico y reducción de un compuesto nitro obtenido a la anilina correspondiente y, si se desea, transformando su

25.

30. radical amino en un radical amino terciario. El pro-

345694



3 OCT 1961

- ducto de partida empleado en la reacción b) se puede obtener análogo a la reacción a), pirólisis de la sal de Mannich obtenida y adosamiento de un hidrógeno halogenado a la cetona insaturada obtenida, o en forma análoga a la reacción d). Un producto de partida de la reacción c) se puede obtener en forma análoga a la variante b) del procedimiento, es decir mediante reacción de una  $\beta$ -halogenoalcanoil-anilina con una N-(2-aminoalquil)-N-R-amina o monohaluro de la misma, en la que R tiene el significado de arriba. El producto de partida empleado en la reacción d) se puede obtener mediante reacción del ácido correspondiente con un haluro tionílico, oxihaluro de fósforo o ceteno, o bien en forma análoga a la reacción b), es decir, mediante condensación de un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente con una 1-R-piperazina insustituída en la posición 4, en la que R tiene el significado arriba indicado. La obtención del producto de partida empleado en la reacción e) o su éster de alquilo inferior se puede realizar también en forma análoga a la reacción b) y en caso dado disociación de un éster obtenido, por ejemplo empleando un compuesto Grignard anhidro, o mediante reacción de la cetona correspondiente en la que Am significa un radical amino primario o secundario con borohidruro sódico. Los alcoholes empleados en la reacción e) son nuevos y forman también un objeto de la presente invención. Estos compuestos muestran también valiosas propiedades farmacológicas que se pueden comparar con aquellas de los compuestos de fórmula I. Muestran especialmente unos
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

345694



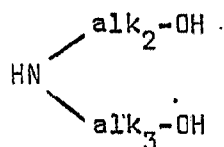
OCT. 1957

efectos hipotensivos. Estos efectos se pueden demostrar en los ensayos con animales, por ejemplo en los mamíferos, tales como perros o ratas. Especialmente valiosos son aquellos alcoholes que, según la reacción e), dan

5. los compuestos de fórmula general II. Estos alcoholes muestran en los perros, en administración oral, en una dosificación de unos 0,5 y 5 mg/kg/día, excelentes efectos hipotensivos. Los productos de partida para la variante f) del procedimiento se pueden obtener según la

10. reacción a) significando Am, por ejemplo, un radical nitró. en compuesto nitró obtenido se puede reducir el radical nitró al radical amino y, si se desea, transformar el radical amino primario en un radical amino secundario, tal y como se ha descrito más arriba. Un producto de partida de la reacción g) se puede obtener también

15. según la variante a) del procedimiento empleando, en lugar de un compuesto de fórmula.IV, uno de fórmula



20. y transformando los radicales hidroxilo libre del compuesto obtenido en radicales hidroxilo esterificados, capaces de reacción, por ejemplo mediante tratamiento con un haluro tionílico.

25. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con materiales excipientes sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos que sean adecuados para administración enteral, por ejemplo oral, parenteral o

30.

345694



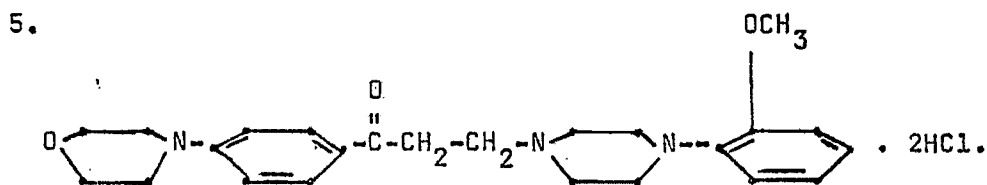
3 OCT 1961

- topical, Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, alcohol estearílico, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polietilenglicoles y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones.
5. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, colorantes y aromatizantes, sales para variar la presión osmótica o tampones.
10. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según métodos en sí conocidos y contienen aproximadamente 0,1 hasta 75%, especialmente del 1 hasta el 50 % de sustancia activa.
15. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes.
20. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.
- Ejemplo 1
25. A una mezcla de 20,5 g de 4'-morfolino-acetofenona, 26,5 g de dihidrocloruro de 1-(2-metoxifenil)-piperazina, 7,5 g de paraformaldehído y 100 cc de etanol se agregan, bajo agitación, 10 cc de ácido clorhídrico etanólico concentrado, la mezcla de reacción se
30. calienta durante 24 horas bajo reflujo, después se de-

345694



ja reposar varias horas en la nevera, se filtra, el residuo se lava con éter y se recristaliza en éter. Se obtiene el dihidrocloruro de la 3-4-(2-metoxifenil)-7-4'-morfolino-propiofenona de fórmula



que funde a 215-216° (bajo descomposición).

10. Ejemplo 2

Los siguientes compuestos se obtienen según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de cantidades equivalentes de los correspondientes productos de partida. Todas las sales funden bajo descomposición:

15.

a) Dihidrocloruro de la 3-4-(2-metoxifenil)-piperazino7-3'-nitro-4'-morfolino-propiofenona, p.f. 200-202° (en metanol);

20.

b) Dihidrocloruro de la 3-4-(2-clorofenil)-piperazino7-4'-morfolino-propiofenona, p.f. 176° (en metanol);

c) Hidrocloruro de la 3-4-(4-clorofenil)-piperazino7-4'-morfolino-propiofenona, p.f. 226° (en etanol);

25.

d) Trihidrocloruro de la 3-4-(2-piridil)-piperazino7-4'-morfolino-propiofenona, p.f. 166-168° (en etanol);

e) Trihidrocloruro de la 3-4-(2-metoxifenil)-piperazino7-4'-(4-metil-piperazino)-propiofenona, p.f. 195-197° (en metanol);

30.

f) Trihidrocloruro de la 3-4-(2-metoxifenil)-piperazino7-4'-(4-metil-piperazino)-propiofenona, p.f. 195-197° (en metanol);



# 345694

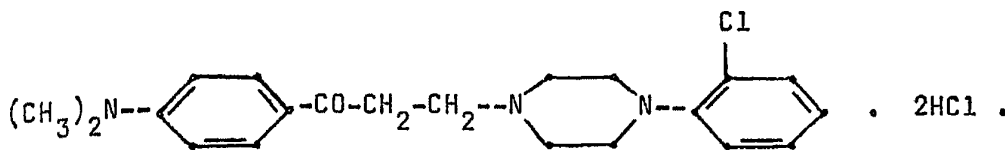
zino-4'-4-(2-hidroxietyl)-piperazino-propiofe  
nona, p.f. 193-194<sup>o</sup> (en metanol);

5. g) Trihidrocloruro de la 3-4-(2-piridil)-piperazino-  
-4'-(4-metil-piperazino)-propiofenona, p.f. 246-  
248<sup>o</sup> (en etanol) y

h) Trihidrocloruro de la 3-4-(2-piridil)-piperazi-  
no-4'-4-(2-hidroxietyl)-piperazino-propiofeno  
na, p.f. 197-198<sup>o</sup> (en metanol).

### Ejemplo 3

10. Una mezcla de 5,1 g de 3-bromo-4'-dimetilami  
no-propiofenona, 3,9 g de 1-(2-cloro-fenil)-piperazina,  
3 gramos de carbonato sódico enhidro y 30 cc de isopro  
panol se hierve agitando durante 24 horas bajo reflujo.  
La mezcla de reacción se filtra a continuación, el fil  
15. trado se evapora en vacío, el residuo se disuelve en  
éter, la solución se lava con agua y se extrae con áci  
do clorhídrico al 5%. La solución acuosa se concentra,  
el concentrado se enfría y el precipitado obtenido se  
separa por filtración y se recristaliza en etanol. Se  
20. obtiene el dihidrocloruro de la 2-4-(2-cloro-fenil)-  
-piperazino-4'-dimetilamino-propiofenona de fórmula



25. que funde a 180-182<sup>o</sup> (descomposición).

El producto de partida se obtiene como sigue:

30. A una mezcla agitada de 16,3 g de 4'-dimetil-  
amino-acetofenona, 8,2 g de hidrocioruro de dimetilami-  
na, 7,5 g de paraformaldehido y 100 cc de etanol se

345694

3 OCT. 1967

- agregan 10 cc de ácido clorhídrico estanólico concentra-  
do y la mezcla se hierve durante 24 horas bajo reflujo.  
La mezcla de reacción se evapora y el residuo se ca-  
lienta durante 3 horas a 120-130°. El residuo se tri-  
tura con éter, se decolora con carbón y se recristali-  
za en etanol-butanol.
- 5.

Se obtiene la 4-acriloil-N,N-dimetilanilina.

- 5 g de este compuesto se disuelven en una  
cantidad mínima de éter y a través de la solución se  
dejaburbujear a temperatura ambiente hidrógeno bromado  
seco. La mezcla de reacción se evapora a continuación,  
el residuo se recoge en agua, la mezcla se pone ligera-  
mente básica con amoníaco acuoso y se extrae con éter.  
El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y se  
evapora. Se obtiene la 3-bromo-4'-dimetilamino-propio-  
fenona que se emplea sin ulterior limpieza.
- 10.
- 15.

Ejemplo 4

- Una mezcla de 2,2 g de 3-amino-4'-morfolino-  
propiofenona, 2,5 g de N,N-bis-(2-cloroetil)-2-cloro-  
anilina, 4 g de carbonato potásico y 50 cc de etanol  
se hierven agitando durante la noche bajo reflujo. La  
mezcla de reacción se filtra en caliente, el residuo  
se lava con etanol y el filtrado se evapora en vacío.  
El residuo se recoge en éster acético, la solución se  
acidifica con hidrógeno clorado en éster acético y el  
precipitado obtenido se recristaliza en etanol. Se ob-  
tiene el dihidrocloruro de la 3-4-(2-clorofenil)-pipe-  
razino7-4'-morfolino-propiofenona que funde a 175-176°.  
El producto es idéntico al del ejemplo 2b).
- 20.
- 25.
- 30.
- El producto de partida se obtiene como sigue:

345694



- Una mezcla de 2,9 g de 3-bromo-4-morfolino-propiofenona, 1,86 g de ftalimida-potasio, un cristal de yoduro potásico y 10 cc de dimetilformamida se hierve durante 10 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción
5. se vierte sobre hielo, la mezcla se extrae con cloroformo, el extracto se lava con hidróxido potásico acuoso, ácido clorhídrico 0,5N y agua, se seca y se evapora. El residuo se recoge en una solución de 2 cc de hidrato de hidracina en 20 cc de metanol y la mezcla
10. se hierve durante 3 horas bajo reflujo, se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se hierve durante otros 30 minutos bajo reflujo y se filtra. El filtrado se evapora bajo presión más reducida. El residuo se recoge en agua, la solución se pone básica con
15. hidróxido potásico acuoso y se extrae con éter. El extracto se seca, se filtra y se evapora. Se obtiene la 3-amino-4'-morfolino-propiofenona que se emplea sin ulterior limpieza.

Ejemplo 5

20. Una mezcla de 3,4 g de N-(2-clorofenil)-N'- $\beta$ -(4-dimetilamino-benzoil)-etil $\gamma$  etilendiamina, 1,88 g de dibromuro etilénico, 4 g de carbonato potásico, 10 cc de n-butanol y una gota de agua se hierve durante la noche bajo reflujo. La mezcla se filtra en caliente,
25. el residuo se lava con etanol y el filtrado se evapora. El residuo se recoge en éster acético, la solución se acidifica con hidrógeno clorado en éster acético y el precipitado obtenido se recrystaliza en etanol. Se obtiene el dihidrocloruro de la 3- $\beta$ -(2-cloro-fenil)-pipe
30. razino $\gamma$ -4'-dimetilamino-propiofenona que funde a 160-

345694



-182<sup>o</sup>. El producto es idéntico al del ejemplo 3.

El producto de partida se obtiene como sigue:

- Una mezcla de 1,71 g de N-(2-cloro-fenil)-etilendiamina, 2,56 g de 3-bromo-4'-dimetilamino-propiofenona y 15 cc de etanol se mantiene durante 10 horas en un tubo cerrado por fusión en el baño María. la mezcla de reacción se evapora a continuación, el residuo se pone básico con hidróxido potásico acuoso y se extrae con benceno. El extracto se seca y evapora. Se obtiene la N-(2-clorofenil)-N'-[2-(4-dimetilaminobenzoil)-etil]-etilendiamina que se emplea sin ulterior limpieza.

Ejemplo 6

- Los siguientes compuestos se obtienen en forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 partiendo de cantidades equivalentes de los productos de partida correspondientes:

- a) Dihidrocloruro de la 3-[4-(2-cloro-fenil)-piperazino]-4'-piperidino-propiofenona, p.f. 205-207<sup>o</sup> (descomposición; cristaliza en metanol);
- b) Trihidrocloruro de la 3-[4-(2-cloro-fenil)-piperazino]-4'-(3-aza-3-biciclo[3,2,2]nonil)-propiofenona, p.f. 149-150<sup>o</sup> (descomposición; cristaliza en etanol)
- c) Dihidrocloruro de la 3-[4-(2-cloro-fenil)-piperazino]-4'-(4-fenil-piperidino)-propiofenona, p.f. 211-213<sup>o</sup> (descomposición; cristaliza en metanol);
- d) Dihidrocloruro de la 3-[4-(2-cloro-fenil)-piperazino]-4'-[4-hidroxi-4-fenil-piperidino]-propiofenona, p.f. 128-130<sup>o</sup> (descomposición; cristaliza

345694

3 OCT. 1961



en etanol);

- e) Dihidrocloruro de la 3- $\frac{3}{4}$ -(2-cloro-fenil)-piperazina- $\frac{7}{4}$ '-(4-fenil-piperazino)-propiofenona, p.f. 212-213<sup>o</sup> (descomposición; cristaliza en etanol).

5.

Las 4-terc.-amino-acetofenona se pueden obtener como sigue:

- Una mezcla de 13,8 g de 4'-fluor-acetofenona, 25 g de 3-aza-biciclo $\frac{3}{3},2,2$ nonano y 100 cc de dimetil sulfóxido se calienta agitando durante 24 horas a 100<sup>o</sup>. Después de enfriar se vierte la mezcla en aproximadamente 1,8 litros de agua de hielo y la mezcla se agita durante media hora. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en etanol. Se obtiene la 4'-(3-aza-3-biciclo $\frac{3}{3},2,2$ nonil)-acetofenona, que funde a 91-94<sup>o</sup>.

10.

Los siguientes productos de partida se obtienen en forma análoga partiendo de cantidades equivalentes de los productos de partida correspondientes:

20. 4'-dimetilamino-acetofenona, p.f. 83-85<sup>o</sup>; 4'-pirrolidino-acetofenona, p.f. 121-123<sup>o</sup>; 4'-piperidino-acetofenona, p.f. 88-90<sup>o</sup>; 4'-(4-fenil-piperidino)-acetofenona, p.f. 151-153<sup>o</sup>; 4'-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-acetofenona, p.f. 187-189<sup>o</sup>; 4'-(4-fenil-piperazino)-acetofenona, p.f. 180-183<sup>o</sup>.

25.

#### Ejemplo 7

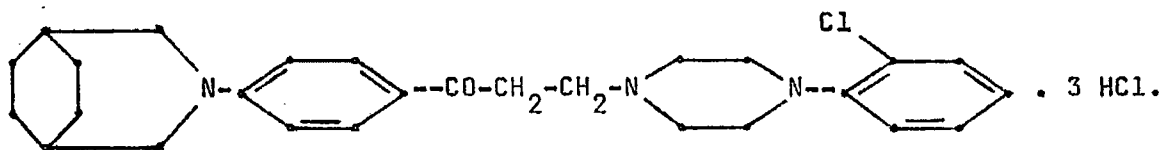
- Una mezcla de 3,6 g de 3- $\frac{3}{4}$ -(2-clorofenil)-piperazino- $\frac{7}{4}$ '-fluor-propiofenona, 1,25 g de 3-aza-biciclo $\frac{3}{3},2,2$ nonano y 20 cc de dimetilsulfóxido se calienta agitando, durante 24 horas, a 100<sup>o</sup>. La mezcla de reacción se vierte entonces en agua de hielo, la mezcla

30

345694



- se agita durante media hora, el precipitado obtenido se separa por filtración se seca, se recoge en una cantidad mínima de etanol, la solución se acidifica con ácido clorhídrico etanólico, el precipitado obtenido se separa por filtración y se recrystaliza en etanol. Se obtiene el trihidrocloruro de la 3-4-(2-cloro-fenil)-piperazino7-4'-3-aza-3-biciclo3,2,2(nonil)-propiofenona de fórmula



- que funde a 149-150°. El producto es idéntico al del ejemplo 6b.
18. El producto de partida se prepara de la manera siguiente:
- A una mezcla agitada de 1,4 g de 4'-fluoracetofenona, 2,4 g de dihidrocloruro de 1-(2-cloro-fenil)-piperazina, 0,75 g de paraformaldehído y 25 cc de etanol se agragan 2 cc de ácido clorhídrico etanólico concentrado. La mezcla se hierve durante 24 horas agitando bajo reflujo, se evapora en vacío, el residuo se recoge en agua, la mezcla se filtra y el filtrado se pone básico con carbonato sódico. El precipitado obtenido se separa por filtración y se recrystaliza en etanol. Se obtiene la 3-4-(2-cloro-fenil)-piperazino7-4'-fluoropropiofenona.

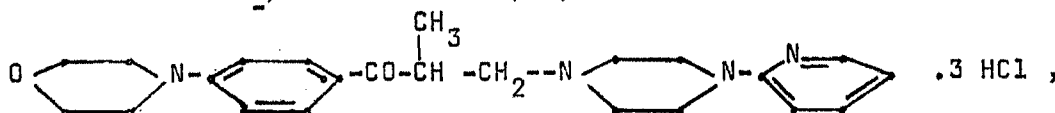
Ejemplo 8

- Una mezcla de 3,4 g de 2-metil-3-4-(2-piridil)-piperazino7-4'-fluoropropiofenona, 0,9 g de morfo

345694



lino y 20 cc de sulfóxido dimetílico se calienta agitando durante 24 horas a 100°. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, la mezcla se agita durante media hora, el precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se disuelve en una cantidad mínima de etanol. La solución se acidifica con ácido clorhídrico etanólico, el precipitado obtenido se filtra y se recristaliza en etanol. Se obtiene el trihidrocloruro de la 2-metil-3-(4-(2-piridil)-piperazino)-4'-morfolino-propiofenona de fórmula



15. que en el espectro infrarrojo muestra, entre otros, bandas en 1661, 1600 y 754  $\text{cm}^{-1}$ .

El producto de partida se obtiene como sigue:

20. A una solución de 16,3 g de 1-(2-piridil)-piperazina, en 150 cc de etanol, se agregan 35 cc de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. a continuación se agregan 14,2 g de 4'-fluor-propiofenona y 7,5 g de paraformaldehído bajo agitación, la mezcla se hierve durante 24 horas bajo reflujo y después se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se tritura con éter, se filtra y se recristaliza en etanol-éter. Se obtiene la 2-metil-3-(4-(2-piridil)-piperazino)-4'-fluor-propiofenona.

30. Las 1-aryl-piperazinas se pueden obtener como sigue:

345694



5. Una mezcla de 50 g de 2-bromo-piridina, 54 g de piperazina, 100 cc de n-pentanol y 29 g de heptahidrato de carbonato sódico se hierve, empleando un separador de agua, durante 8 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se filtra en caliente, el residuo se lava con n-butanol, el filtrado se evapora en vacío, el residuo se destila y se recoge la fracción que hierve a 150-154<sup>o</sup>/18 mm Hg. Se obtiene la 1-(2-piridil)-piperazina.
10. La 1-(4-metil-2-piridil)-piperazina, p.eb. 113-115<sup>o</sup>/0,25 mm Hg y la 1-(2-pirazinil)-piperazina, p.eb. 120-125<sup>o</sup>/0,1 mm Hg se obtienen en forma análoga partiendo de cantidades equivalentes de productos de partida correspondientes.
15. Ejemplo 9
20. Una mezcla de 1,1 g de 1-(4-morfolino-fenil)-3-4-(2-metoxi-fenil)-piperazino7-propanol, 20 cc de dioxano, 5 cc de acetona y 0,5 g de terc.butilato de aluminio se calienta, agitando, lentamente a unos 55-60<sup>o</sup> y se mantiene durante la noche a esta temperatura. La mezcla de reacción se evapora a continuación en vacío, el residuo se recoge en agua, la mezcla se extrae con cloroformo, el extracto se seca, se filtra y se evapora. El residuo se recoge en una cantidad mínima de
25. etanol, la solución se acidifica con ácido clorhídrico etanólico, el precipitado se separa por filtración y se recristaliza en etanol. Se obtiene el dihidrocloruro de la 3-4-(2-metoxi-fenil)-piperazino7-4'-morfolino-propiofenona que funde a 215-216<sup>o</sup> (descomposición).
30. El producto es idéntico al del ejemplo 1.

345694



El producto de partida se obtiene como sigue:

- A una mezcla de 0,8 g de limaduras de magnesio en 30 cc de éter se agregan 7 g de 4-bromo-fluor-benceno para formar el correspondiente compuesto
5. Grignard. Se agregan a continuación 5,2 g de 1-etoxi-1,3-dicloro-propano, gota a gota, la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se hierve durante una hora bajo reflujo. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche, se vierte sobre hielo, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y se evapora. El residuo se destila y la fracción que hierve a 100-110°/10 mm Hg se recoge. Se obtiene el 3-etoxi-3-(4-fluor-fenil)-propilbromuro.
- 10.
15. 8 g de este compuesto se agregan a una mezcla de 7,2 g de 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina, 4 g de carbonato sódico y 150 cc de etanol. La mezcla de reacción se hierve durante 24 horas bajo reflujo, se filtra en caliente y el filtrado se evapora en vacío. Se obtiene la 1- $\sqrt{3}$ -etoxi-3-(4-fluor-fenil)-propil-7-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina.
- 20.
25. Una mezcla, que contiene 3,5 g de este compuesto, 0,9 g de morfolina y 20 cc de sulfoxido dimetílico se calienta, agitando, durante 24 horas a 100° y despues se vierte en agua de hielo. La mezcla se extrae con cloroformo, el extracto se seca, se filtra y se evapora. Se obtiene la 1- $\sqrt{3}$ -etoxi-3-(4-morfolino-fenil)-propil-7-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina.
30. La solución de 1,5 g de este compuesto en 30 cc de dioxano se agrega agitando a 2 g de yoduro de

345694



magnesio metálico seco. La mezcla se calienta durante 3 horas a 80° y después se evapora en vacío. El residuo se recoge en agua, se extrae con cloroformo, el extracto se lava con agua, se seca, se filtra y se evapora.

5. El residuo se recristaliza en etanol. Se obtiene el 1-(4-morfolino-fenil)-3- $\bar{4}$ -(2-metoxi-fenil)-piperazino $\bar{7}$ -propanol, que funde a 127-129°.

Ejemplo 10

10. Preparación de 10.000 tabletas con un contenido de cada vez 10 mg de sustancia activa.

Componentes:

- Dihidrocloruro de la 3- $\bar{4}$ -(2-metoxi-fenil)-piperazino $\bar{7}$ -4'-morfolino-propiofenona 100 g
15. Lactosa 1157 g
- Fécula de maíz 75 g
- Glicol polietilénico 6000 75 g
- Polvo de talco 75 g
- Estearato de magnesio 18 g
20. Agua purificada q.s.

Procedimiento:

25. Todos los polvos se pasan a través de un tamiz con un ancho de malla de 0,6 mm. Después se mezcla la sustancia activa con lactosa, talco, estearato de magnesio y con la mitad de la cantidad de fécula en un mezclador adecuado. La segunda mitad de la cantidad de fécula se suspende en 40 cc de agua y la suspensión se vierte en la solución hirviendo del glicol polietilénico en 150 cc de agua. La pasta se agrega a la mezcla de
30. polvos y la masa se granula, en caso dado bajo adición

- 29 -  
345694



de una cantidad ulterior de agua. El granulado se seca durante la noche a 35<sup>o</sup>, se pasa a través de un tamiz con un ancho de mallas de 1,2 mm y se prensa a tabletas.

5. Ejemplo 11

Preparación de 10.000 tabletas con un contenido de cada vez 50 mg de sustancia activa.

Componentes:

	Dihidrocloruro de 3- $\overline{4}$ -(2-metoxi-	
10.	-fenil)-piperazino $\overline{7}$ -4'-morfolino-propiofenona	500 g
	Lactosa	1706 g
	Fécula de maíz	90 g
	Glicol polietilénico 6000	90 g
	Polvo de talco	90 g
15.	Estearato de magnesio	24 g
	Agua purificada	q.s.

Procedimiento:

20. Todos los polvos se pasan a través de un tamiz con un ancho de malla de 0,6 mm. Después se mezcla la sustancia activa con lactosa, talco, estearato de magnesio y con la mitad de la cantidad de fécula en un mezclador adecuado. La segunda mitad de la cantidad de fécula se suspende en 45 cc de agua y la suspensión se vierte a la solución hirviendo del glicol polietilénico en 180 cc de agua. La pasta se agrega a la mezcla de polvos y la masa se granula, en caso dado bajo adición de una cantidad ulterior de agua. El granulado se seca durante la noche a 35<sup>o</sup>, se pasa a través de un tamiz con un ancho de mallas de 1,2 mm y se prensa a tabletas.

25.

30.

345694



13 OCT. 1967

Ejemplo 12

Preparación de 10.000 cápsulas con un contenido de cada vez 100 mg de sustancia activa.

Componentes:

- 5. Dihidrocloruro de 3-4-(2-metoxi-fenil)-  
piperazino7-4'-morfolino-propiofenona 1000 g
- Lactosa 2800 g
- Polvo de talco 200 g

Procedimiento

- 10. Todos los polvos se pasan a través de un tamiz con un ancho de malla de 0,6 mm. Después se mezcla la sustancia activa en un mezclador adecuado, primeramente con el talco y después con la lactosa a una mezcla homogénea y esta se llena en cápsulas en porciones de cada vez 400 mg.

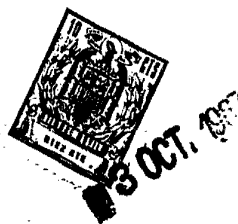
En lugar de la sustancia activa empleada en los ejemplos 10 hasta 12 se puede emplear la misma cantidad del dihidrocloruro de la 3-4-(2-cloro-fenil)-piperazino7-4'-morfolino-propiofenona.

20.

NOTA

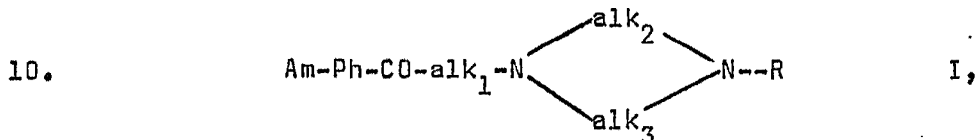
- 25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en norteamerica con fechas y números siguientes: 5 de octubre de 1966 nº 584.350 y 1 de junio de 1967, nº 642.718, acogiéndo
- 30. se por tanto a los beneficios que conceden los Conve-

345694



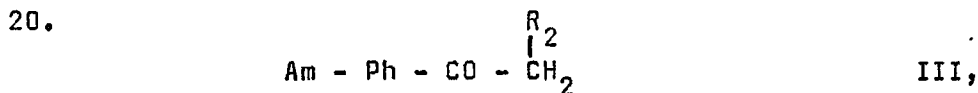
5. nios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "Procedimiento para la obtención de 3-(4-R-piperazino)-terc.amino-propiofenonas"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de 3-(4-R-piperazino)-terc.amino-propiofenonas, de fórmula general

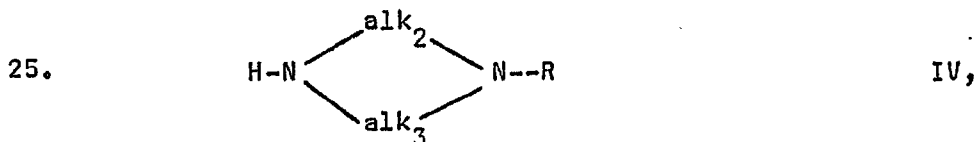


15. en la que Am significa un radical amino terciario, Ph un radical fenilo, cada uno de los símbolos  $\text{alk}_1$ ,  $\text{alk}_2$  y  $\text{alk}_3$  alquileno inferior, que separan los radicales adyacentes por dos átomos de carbono, y R un resto ari lo o un resto heterocíclico de caracter aromático, y sus compuestos amónicos cuaternarios, caracterizado porque.

a) un compuesto de fórmula III



en la que  $\text{R}_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior, y un compuesto de fórmula IV



se condensan con formaldehido o sus derivados capaces de reacción ó

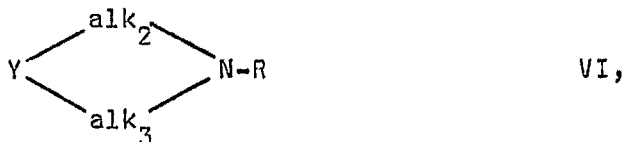
b) un compuesto de fórmula V



345694

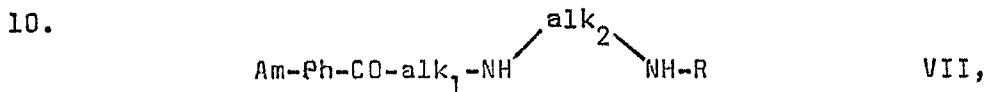


se condensa con un compuesto de fórmula VI



5. en la que X significa un radical hidroxí esterificado, capaz de reacción e Y significa imino, ó X significa amino e Y dos radicales hidroxí esterificados capaces de reacción, ó

c) un compuesto de fórmula VII



se condensa con un compuesto de fórmula VIII

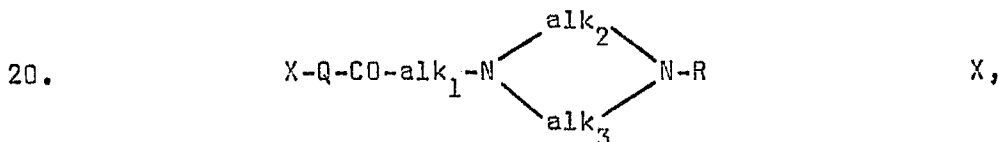


15. en la que X significa un radical hidroxí esterificado, capaz de reacción, ó

d) un compuesto de fórmula IX

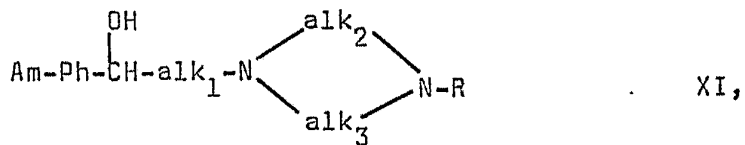


se condensa con un compuesto de fórmula X



en la que uno de los símbolos M y Q significa el resto Ph y el otro un enlace directo, y X un radical hidroxí esterificado, capaz de reacción, ó

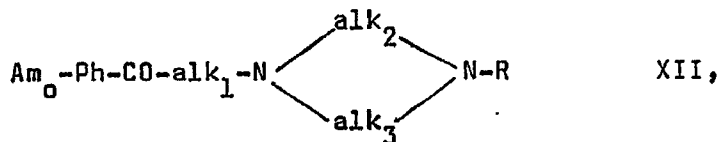
25. e) se oxida un compuesto de fórmula XI



ó

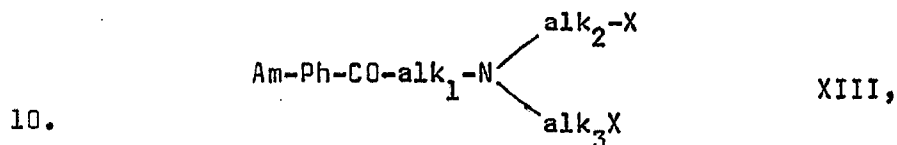
30. f) en un compuesto de fórmula XII

345694



5. en la que Am<sub>o</sub> significa un radical amino primario o secundario, éste se transforma en el radical amino terciario Am, ó

g) un compuesto de fórmula XIII



en la que X significa un radical hidroxil esterificado, capaz de reacción, se condensa con un compuesto de fórmula XIV



15. teniendo en las fórmulas II hasta XIV los restos Am, Ph, alk<sub>1</sub>, alk<sub>2</sub>, alk<sub>3</sub> y R el significado arriba indicado, y, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en sus sales o compuestos amónicos cuaternarios, o una sal obtenida se transforma en el correspondiente compuesto libre, y/o un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención.

20.

25. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como derivado capaz de reacción del formaldehído se emplea para formaldehído o un acetal.

30. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como éster capaz de reacción se emplea un éster de un hidrácido halogenado o de un ácido sulfónico con un alcohol mencionado en la reivin

345694



dicación 1ª.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como fenoléster capaz de reacción se emplea un éster de ácido fluorhídrico o clorhídrico con un fenol mencionado en la reivindicación 1ª.

5. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como derivado de ácido capaz de reacción mencionado en la reivindicación 1ª se emplea un haluro de ácido o un anhídrido de ácido simple o mixto.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,d) caracterizado porque como agente de condensación se emplea un ácido Lewis.

15. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,e) caracterizado porque la oxidación se efectúa con ácido crómico, acetato cúprico o cetonas en presencia de alcoholatos de metal.

20. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un radical  $Am_o$ , que significa un radical amino primario o secundario, mediante tratamiento con un éster capaz de reacción de un alcohol o glicol, o con un compuesto oxo en presencia de un agente de reducción, se transforma en un radical amino terciario.

25. 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 8ª, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o

30.

345694



se emplea en forma de una sal.

- 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivin-  
dicaciones 1<sup>a</sup> hasta 9<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtie-  
nen compuestos de la fórmula I indicada en la reivin-  
dicación 1<sup>a</sup>, en la que Am significa di-alquilo infe-  
rior amino, N-alquilo inferior-N-alquenil inferior-ami-  
no, N-alquilo inferior-N-cicloalquilamino ó N-alquilo  
inferior-N-cicloalquilo-alquilo inferior-amino con 3  
hasta 7 átomos de carbono de anillo, N-alquilo infe-  
rior-N-R<sub>o</sub>-alquilo inferior-amino, N-alquilo inferior-  
amino, N-alquilo inferior-N-R<sub>o</sub>-amino, alquileno infe-  
rior-imino monocíclico, alquilenimino bicíclico con  
máximo 10 átomos de carbono, R<sub>o</sub>-alquileno inferior-imi-  
no, R<sub>o</sub>-hidroxi-alquileno inferior-imino, mono-azaalqui-  
lino inferior-imino, mono-oxaalquileno inferior-imino,  
mono-triaalquileno inferior-imino, N-alquilo inferior-  
mono-azaalquileno inferior imino, N-hidroxi-alquilo  
inferior-mono-azaalquileno inferior-imino, N-alcanoilo  
xi inferior-alquilo inferior-mono-azalquileno inferior-  
imino, N-R<sub>o</sub>-alquilo inferior-monoazaalquileno inferior-  
imino ó N-R<sub>o</sub>-mono-azaalquileno inferior-imino, en don-  
de los heteroátomos están separados por lo menos por  
dos átomos de carbono y donde R<sub>o</sub> significa fenilo in-  
sustituído o fenilo sustituido por alquilo inferior,  
alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, alquilo infe-  
rio-mercapto, halógeno, trifluormetilo, nitro o di-al-  
quilo inferior amino, Ph fenilo insustituído o fenilo  
sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, al-  
quileno inferior-dioxi, alquilo inferior-mercapto, ha-  
lógeno, trifluormetilo, nitro o di-alquilo inferior-

345694

300



- amino, cada uno de los símbolos  $alk_1$ ,  $alk_2$  y  $alk_3$  significan alquileo inferior que separa los radicales adyacentes por dos átomos de carbono, y R significa restos, insustituídos o sustituidos por alquilo inferior,
5. alcoxi inferior, alquileo inferior-dioxi, alquilo inferior-mercapto, halógeno, trifluormetilo, nitro ó di-alquilo inferior-amino, de fenilo, piridilo, furilo, tienilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, oxazinilo o tiazinilo, sus compuestos amónicos cuaternarios de
10. alquilo inferior y R-alquilo.

- 11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 9ª, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1ª, en la que Am significa alquileo inferior-
15. -imino, mono-azaalquileo inferior-imino, mono-oxaalquileo inferior-imino ó mono-tiaalquileo inferior-imino, en donde los heteroátomos están separados por lo menos por 2 átomos de carbono, Ph significa 1,4-fenileno, (alquilo inferior)-1,4-fenileno, (alcoxi inferior)-1,4-
20. -fenileno, (alquilo inferior-mercapto)-1,4-fenileno, (halógeno)-1,4-fenileno ó (nitro)-1,4-fenileno, cada uno de los símbolos  $alk_1$ ,  $alk_2$  y  $alk_3$  significan 1,2-etileno ó 1,2-propileno y R significa fenilo, (alquilo inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (alquilo inferior-mercapto)-fenilo, (halógeno)-fenilo, (nitro)-fenilo, piridilo o (alquilo inferior)-piridilo.
- 25.

- 12ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 9ª, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1ª, en la que Am significa Di-alquilo inferior-
- 30.

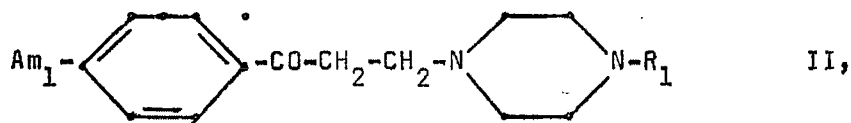
345694



- amino, alquilenimino bicíclico con máximo 10 átomos de carbono, R<sub>o</sub>-alquileo inferior-imino, R<sub>o</sub>-hidroxi-alquileo inferior-imino ó N-alquilo inferior-imino, N-hidroxi-alquilo inferior-imino, N-R<sub>o</sub>-alquilo inferior-imino ó N-R<sub>o</sub>-mono-azaalquileo inferior-imino, donde los heteroátomos están separado por 2 átomos de carbono como mínimo. Ph significa 1,4-fenileno, (alquilo inferior)-1,4-fenileno, (alcoxi inferior)-1,4-fenileno, (alquilo inferior-mercapto)-1,4-fenileno, (halógeno)-1,4-fenileno ó (nitro)-1,4-fenileno, cada uno de los símbolos alk<sub>1</sub>, alk<sub>2</sub> y alk<sub>3</sub> 1,2-etileno ó 1,2-propileno, y cada uno de los restos R y R<sub>o</sub> significan fenilo, (alquilo inferior)-fenilo (alcoxi inferior)-fenilo (alquilo inferior-mercapto)-fenilo, (halógeno)-fenilo, (nitro)-fenilo, piridilo ó alquilo inferior)-piridilo.

13<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las feivindicaciones 1<sup>a</sup> hasta 9<sup>a</sup> caracterizado porque se obtienen compuestos de fórmula II.

20.



25. en la que Am<sub>1</sub> significa pirrolidino, piperidino, 4-metil-piperazino, 4-etil-piperazino, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazino ó morfolino y R<sub>1</sub> fenilo, (metil)-fenilo, (metoxi)-fenilo, (cloro)-fenilo, piridilo ó (metil)-piridilo.

30. 14<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

345694



- dicaciones 1ª hasta 9ª caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula II indicada en la reivindicación 13ª, en la que Am<sub>1</sub> significa dimetilamino, 3-aza-3-biciclo[3,2,2]nonilo, 4-hidroxi-4-fenil-piperidino, ó 4-fenil-piperazino, y R<sub>1</sub> representa fenilo, (metil)-fenilo, (metoxi)-fenilo, (cloro)-fenilo, piridilo o (metil)-piridilo.
5. 15ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 9ª, caracterizado porque se obtiene la 3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazina]-4'-morfolino-propiofenona.
10. 16ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 9ª, caracterizado porque se obtiene la 3-[4-(2-cloro-fenil)-piperazino]-4'-morfolino-propiofenona.
15. 17ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 9ª y 11ª, 13ª, 15ª y 16ª, caracterizado porque los nuevos compuestos mencionados en las reivindicaciones 1ª hasta 9ª y 11ª, 13ª, 15ª y 16ª se obtienen en forma libre.
20. 18ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones, 10ª, 12ª y 14ª, caracterizado porque los nuevos compuestos mencionados en las reivindicaciones 10ª, 12ª y 14ª se obtienen en forma libre.
25. 19ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 9ª y 11ª, 13ª, 15ª y 16ª, caracterizado porque los nuevos compuestos mencionados en las reivindicaciones 1ª hasta 9ª y 11ª, 13ª, 15ª y 16ª se obtienen en forma de sus sales.
30. 20ª.- Procedimiento según una de las rei-

345694



vindicaciones 10<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> y 14<sup>a</sup>, caracterizado porque los nuevos compuestos mencionados en las reivindicaciones 10<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> y 14<sup>a</sup> se obtienen en forma de sus sales.

5. 21<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque en la variante del procedimiento f) se emplean productos de partida, en los que Am<sub>o</sub> significa un radical trasformable en su radical amino terciario.
10. 22<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 21<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen los compuestos mencionados en una de las reivindicaciones 10<sup>a</sup> hasta 16<sup>a</sup>.
15. 23<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 21<sup>a</sup> y 22<sup>a</sup>, caracterizado porque los nuevos compuestos mencionados en las reivindicaciones 21<sup>a</sup> y 22<sup>a</sup> se obtienen en forma libre.
20. 24<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 21<sup>a</sup> y 22<sup>a</sup>, caracterizado porque los nuevos compuestos mencionados en las reivindicaciones 21<sup>a</sup> y 22<sup>a</sup> se obtienen en forma de sus sales.
25. 25<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de 3-(4-R-piperazino)-terc.amino-propiofenonas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

CIBA SOCIETE 30 NOV. 1968

G. GÓMEZ ACEBO Y FIDEL  
Firmado: F. Hernández Rula