

PATENTE DE INVENCION

Case 318.

355739

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la preparación de derivados de piperazina".

.==.==.==.==.==.

Solicitante:

THE BRITISH DRUG HOUSES LIMITED, entidad inglesa, residente en Graham Street, City Road, Londres, N.I., Inglaterra.

.==.==.==.==.==.

Este invento se refiere a compuestos orgánicos y, de un modo particular , a piperazinas sustituidas.

5. El presente invento tiene por objeto proporcionar nuevos derivados de la piperazina que



tienen la fórmula general (I), indicada más adelante, y que tienen un valor especial como drogas que actúan el sistema nervioso central.

5. El compuesto dihidrocloruro de 1- γ -3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil-4-o-metoxifenil-piperazina, producto del Ejemplo 8, es un sedante del sistema nervioso central. Así, resultó dos veces más activo que la morfina en las pruebas realizadas sobre los rabos de ratones, tres veces más activo que la clorpromazina en la prueba de enfurecimiento de ratones y dos veces más activo que la clorpromazina en la prueba de la antianfetamina.

10. Además, los productos de los ejemplos indicados a continuación han demostrado ejercer una actividad similar sobre el sistema nervioso central:-

15. Ejemplo 1 $\frac{1}{4}$ x CPZ en la prueba de enfurecimiento de los ratones.

$\frac{1}{2}$ x CPZ en la prueba de antianfetamina.

20. Ejemplo 2 1,7 x CPZ de reducción en la actividad motriz espontánea.

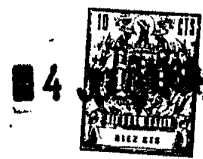
Ejemplo 3 2 x CPZ en la prueba de enfurecimiento de los ratones.

25. 4 x CPZ de reducción en la actividad motriz espontánea.

Ejemplo 4 1,5 x morfina en la prueba de presión en el rabo.

$\frac{1}{4}$ x CPZ en la prueba de enfurecimiento de los ratones.

30. Ejemplo 11 $\frac{1}{3}$ x CPZ de reducción de la actividad



motriz espontánea.

Ejemplo 14 1,8 x CPZ en la prueba del enfurecimiento de los ratones.

Ejemplo 16 2,5 x CPZ en la prueba de enfurecimiento de los ratones.

5.

Ejemplo 22 Igual a CPZ en la prueba del enfurecimiento de los ratones.

1/2 x CPZ de reducción en la actividad motriz espontánea.

10.

Ejemplo 24 2/3 x CPZ en la prueba del enfurecimiento de los ratones.

1/4 x CPZ en la reducción de actividad motriz espontánea.

15.

Ejemplo 25 2 x CPZ en la prueba del enfurecimiento de los ratones.

Ejemplo 26 6 x CPZ en la prueba del enfurecimiento de los ratones.

Activo en la prueba de la antianfetamina.

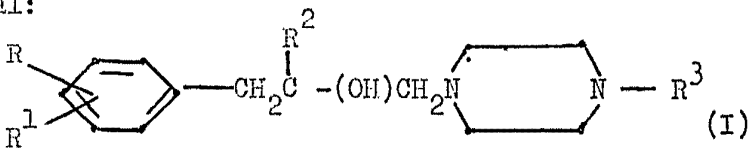
20.

Ejemplo 30 Igual a CPZ en la prueba del enfurecimiento de los ratones.

Ejemplo 31 Igual a CPZ en la prueba del enfurecimiento de los ratones. "CPZ" representa clorpromazina.

25.

Según el presente invento se proporcionan nuevos derivados de la piperazina que tienen la fórmula general:



30.



en la que R = hidrógeno o alcoxi (conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada).

R^1 = alquilo, de cadena lineal o ramificada

5. conteniendo hasta 10 átomos de carbono; alcoxi, de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 10 átomos de carbono; cicloalquilo conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono; cicloalquiloxi conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono; cicloalquil-nilo (v.g., ciclohex-1-enilo), conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono; fenilo, fenoxi o halógeno,
- 10.

R^2 = hidrógeno o metilo,

- R^3 = hidroxiciclohexilo; fenilo o fenilo mono-, di- o trisustituido (comprendiendo dichos sustituyentes alquilo, con un contenido de hasta 4 átomos de carbono; alcoxi, con un contenido de 1 a 4 átomos de carbono; fluor; cloro, bromo, nitro; amino; acilamino; trifluormetilo; sulfamilo e hidroxilo).
- 15.

- Además el grupo R^3 puede representar un núcleo de 2-piridilo.
- 20.

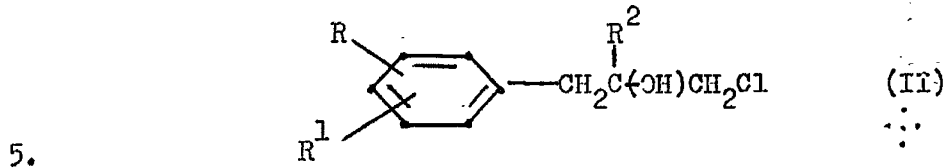
Los compuestos del presente invento pueden utilizarse como bases libres o en forma de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, que en general sean apropiados de por sí para usos farmacéuticos, como son, por ejemplo, el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, benzoico, cítrico, maleico, tartárico o salicílico.

25.

- Según el presente invento se proporciona un procedimiento para la preparación de derivados de la piperazina que tienen la fórmula general (I), cuyo
- 30.



procedimiento comprende el hacer reaccionar un clorhidrina de la fórmula



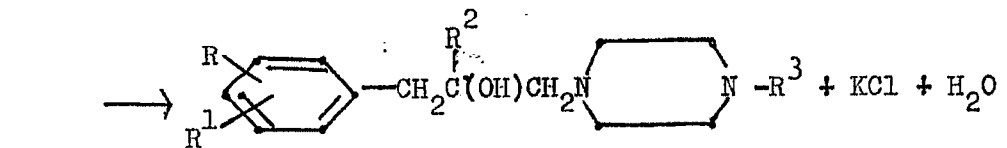
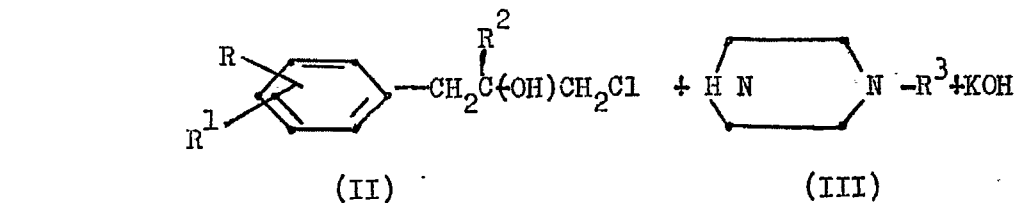
en la que R, y R¹ y R² tienen los mismos significados ya indicados) y una base y una piperazina sustituida que tiene la fórmula



(en la que R³ tiene el significado ya indicado)

15. La base es una base inorgánica como es el hidróxido de potasio o carbonato sódico o una base orgánica en forma de un exceso de piperazina sustituida. En el último caso la reacción puede llevarse a cabo empleando dos equivalentes molares en la piperazina sustituida. Cuando se emplea hidróxido de potasio como base inorgánica, la reacción tiene lugar según se indica a continuación:-

20.



en la que R, R¹, R² y R³ tienen el mismo significado que



5. en la mayoría de los casos se halló satisfactorio calentar los reactivos en etanol o metanol a temperatura de reflujo durante varias horas. Los productos pueden purificarse mediante destilación a presión reducida o mediante cristalización en un disolvente apropiado. En algunos casos se ha hallado más conveniente convertir el producto básico en una sal apropiada que después podría purificarse mediante cristalización.

10. Las clorhidrinas de la fórmula (II) empleadas como materia prima en el presente invento se describen en nuestra memoria descriptiva No. 1.040.735 junto con su preparación

15. A continuación se expone una descripción a título de ejemplo de los procedimientos a seguir para llevar a la práctica el invento.

EJEMPLO 1

Hidrocioruro de 1-3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil-4-o-tolilpiperazina

20. Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)-propan-2-ol (10,1 g) en metanol (50 ml) con una solución de hidróxido de potasio al 80% (11,2 g) en metanol (100 ml) seguido de dihidrocioruro de 1-o-tolilpiperazina (10 g). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas y se eliminó por ebullición el exceso de metanol y se diluyó con agua el residuo. El
25. aceite resultante se aisló con cloroformo, se lavaron con agua los extractos de cloroformo y se eliminó el disolvente mediante destilación, eliminándose las últimas trazas a presión reducida (25 mm). Se disolvió el
30. aceite residual en isopropanol (80 ml) y se trató con



5. un ligero exceso de cloruro de hidrógeno. Se diluyó la solución con éter y se refrigeró a 5°C hasta el día siguiente. El producto (9,8 g) se recogió y cristalizó en agua que contenía una pequeña cantidad de etanol. Tenía un punto de fusión (p.f.) de 233-235°C.

EJEMPLO 2

Hidrocloruro de 1- γ -3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidro-
xipropil γ -4-m- toliipiperazina

10. Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol (10,1 g) en etanol (50 ml) con una solución de hidróxido de potasio al 85% (10,5 g) en metanol (60 ml) seguido de una solución de hidrato de dihidrocloruro de 1-(m-tolil)piperazina (10,7 g) en etanol (50 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 10. horas. Se eliminó el exceso de alcohol por ebullición, se diluyó el residuo con agua y se extrajo el aceite con cloroformo. Se lavó con agua el extracto de cloroformo, se concentró y se eliminaron las últimas trazas de disolvente mediante destilación a presión reducida (20-25 mm). Se disolvió el residuo resultante en 2 volúmenes de etanol caliente, se trató con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno y se diluyó la solución con éter. Se recogió el sólido cristalino resultante (13 g) y se purificó por recristalización en una mezcla de metanol y éter. Tenía un p.f. de 203-205°C

EJEMPLO 3

Hidrocloruro de 1-(p-clorofenil)-4- γ -3-(p-ciclo-
hexilfenil)-2-hidroxiopropil γ -piperazina

30. Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)-propan-2-ol (10,1 g) en etanol (50 ml) con una solución de hidróxido de potasio al 85% (10,5 g)



- en metanol (50 ml) seguido de una solución de dihidrocloruro de 1-(p-clorofenil)piperazina (10, 8 g) en etanol (50 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 20 horas. Se concentró la mezcla para eliminar la mayor parte del alcohol y después se diluyó con agua. Se extrajo el material oleoso resultante con cloroformo, se lavó el extracto de cloroformo con agua y se eliminó el disolvente por destilación, primero a presión atmosférica y después a presión reducida. Se disolvió la goma residual en isopropanol tratado con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno y se diluyó la solución con éter. Se recogió el material cristalino (12 g) y se recristalizó en una mezcla de etanol y éter. Tenía un p.f. de 193-195°C
- 5.
- 10.

EJEMPLO 4

15. Dihidrocloruro de 1-o-clorofenil-4- γ -3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil- γ -piperazina

- La reacción de 1-cloro-3-p-ciclohexilfenilpropan-2-ol (6,3 g) con hidrato de hidrocloreuro de 1-(o-clorofenil)piperazina (6,3)g en etanol (150 ml), conteniendo hidróxido de potasio al 85% (3,6 g), a temperatura de reflujo durante 5 horas, seguido por el aislamiento de la base cruda y el tratamiento de ésta con cloruro de hidrógeno según se describe en el Ejemplo 1, produjo el hidrocloreuro (4,7 g) que tenía un p.f. de 177-179°C
- 20.
25. después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 5

- Hidrocloreuro de 1- γ -3-(p-difenilil)-2-hidroxiopropil- γ -o-clorofenilpiperazina

30. Se trató una solución de 1-p-difenilil-3-clo-



ropropan-2-ol (6,2 g) en etanol (120 ml) con una solución de hidroxido de potasio al 85% (3,6 g) en metanol (40 ml) seguido de hidrato de hidrocloreuro de 1-(o-clorofenil)-piperazina (6,3 g) y se calentó la mezcla a temperatura de reflujo durante 5 horas. Se aisló el producto básico con cloroformo y se convirtió en su sal de hidrocloreuro se ún se describe en el ejemplo 1. Este producto (7,3 g) tenía un p.f. de 190-191°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

10. EJEMPLO 6

1-fenil-4- γ -3-(2'-n-butoxi-5'-fenil)fenil-2-hidroxi-propil / piperazina

Se trató una solución de 1-cloro-3-(2'-n-butoxi-5'-fenil)-fenilpropan-2-ol (9,5 g) en etanol (100 ml) con 1-fenil-piperazina (4,9 g) seguido de una solución de hidroxido de potasio al 85% (2,1 g) en metanol (25 ml) y se hirvió la mezcla bajo reflujo durante 5 horas. Se filtró en caliente para eliminar el cloruro de potasio y se cristalizó la base del filtrado al enfriarse. Se recogió la materia cristalina y se lavó con agua para eliminar el cloruro de potasio mezclado. Después se cristalizó en etanol para producir el compuesto (11,8 g) p.f. 111-113°C.

25. EJEMPLO 7

Hidrocloreuro de 1-o-clorofenil-4- γ -3-p-ciclohex-1-enil / fenil)-2-hidroxi-propil / piperazina

Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohex-1-enilfenil)-propan-2-ol (6,25 g) en etanol (120 ml) con una solución de hidroxido de potasio al 85% (3,6 g) en metanol (40 ml) seguido de una vez por hidrato de hidro-



cloruro de 1-(o-clorofenil)piperazina y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Después se aisló la base con cloroformo como en los ejemplos anteriores, se disolvió en etanol (75 ml) y se trató con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno. La sal del hidrocioruro se separó al enfriarse. Tenía (5,8 g) un p.f. de 194,5-196,5°C después de la cristalización en una mezcla de isopropanol y éter.

EJEMPLO 8

10. Dihidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil-4-o-metoxifenilpiperazina

Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)-propan-2-ol (8,8g) en etanol (100 ml), con una solución de hidróxido de potasio al 85% (7,25 g) en metanol (70 ml) seguido de dihidrocloruro de 1-(o-metoxifenil)-piperazina (9,3 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Se filtró el cloruro de potasio precipitado y se destiló el etanol, eliminándose las últimas trazas a presión reducida. La base residual, aislada con cloroformo según se describe en el Ejemplo 1, se disolvió en etanol y se trató con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno. La sal del dihidrocloruro se separó de la solución al enfriarse. Tenía (8,5 g) un p.f. de 181-183°C después de su cristalización en etanol anhidro.

25. EJEMPLO 9

1- $\sqrt{3}$ -(o-difenilil)-2-hidroxipropil-4-o-clorofenilpiperazina

Se trató una solución de 1-(o-difenilil)-3-cloro propan-2-ol (7,4 g) en etanol (140 ml) con una solución de hidróxido de potasio al 85% (4,1 g) en metanol (40 ml)

30.



5. seguido de hidrato de hidrocloreuro de 1-(o-clorofenil)-piperazina (7,5 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Se aisló la base con cloroformo según se describe en el Ejemplo 1. Se purificó mediante cristalización en etanol y tenía un p.f. de 106-108°C (rendimiento - 7,8 g.).

EJEMPLO 10

Hidrocloreuro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-difenilil)-2-hidroxiopropil $\sqrt{7}$ -4-o-cloro-fenilpiperazina

10. (a) 3-(p-difenilil)-1,2-epoxipropano

Se calentó una suspensión de 1-(p-difenilil)-3-cloropropan-2-ol (49,3 g) en agua (1 litro) y etanol (250 ml) que contenía carbonato sódico (42,4 g) con un agitado eficaz durante 4 horas con evaporación libre del etanol. Se aisló el aceite resultante con cloroformo para obtener el epóxido (37,2 g) p.e. 130-132°C a 0,35 mm, p.f. 51°C (en metanol).

20. (b) Se trató una solución de 3-(p-difenilil)-1,2-epoxipropano (2,10 g) en benceno (20 ml) con una solución de 1-(o-clorofenil)piperazina (1,97 g) en benceno (20 ml) y se calentó la solución a temperatura de reflujo durante 3 horas. Se enfrió la solución y se trató con un ligero exceso de gas de cloruro de hidrógeno. La sal del hidrocloreuro que se separó se recogió (3,0 g) y se purificó mediante cristalización en una mezcla de etanol y éter. Tenía un p.f. de 190-191°C y resultó idéntica a la materia descrita en el Ejemplo 5.

EJEMPLO 11

Dihidrocloreuro de 1-(o-metoxifenil)-4- $\sqrt{3}$ -(p-fenoxifenil)-2-hidroxiopropil $\sqrt{7}$ piperazina

- 30.



5. Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-fenoxifenil)-propan-2-ol (8,15 g) en metanol (20 ml) con una solución de hidróxido de potasio al 85% (3,82 g) en metanol (30 ml) seguido de dihidrocloruro de 1-(o-metoxifenil)piperazina (8,51 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 20 horas. Se eliminó por ebullición el exceso de metanol, se extrajo el aceite residual con éter y se lavó el extracto con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Se eliminó el éter por destilación, el aceite residual se
10. disolvió en un pequeño volumen de etanol y se trató con un ligero exceso de gas de cloruro de hidrógeno. La dilución con éter proporcionó la sal de hidrocioruro (7,6 g). El producto tenía un p.f. de 188-191°C después de su cristalización en etanol.

15.

EJEMPLO 12

Dihidrocloruro de 1-(2-hidroxiciclohexil)-4- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil/piperazina

20. Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)-propan-2-ol (10,1 g) en etanol (60 ml) con una solución de hidróxido de potasio (2,8 g) en metanol (20 ml) seguido de 1-(o-hidroxiciclohexil) piperazina (7,36 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 12 horas. Después se concentró para eliminar la mayor parte del alcohol, se añadió agua y se aisló el producto básico con éter y se
25. convirtió en la sal de hidrocioruro según se ha descrito en el Ejemplo 11. El producto (7,8 g) tenía un p.f. de 256-260°C después de su cristalización en metanol)

EJEMPLO 13

30. Dihidrocloruro de 1-(p-clorofenil)-4- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil/piperazina



5. Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)-propan-2-ol (7,5 g) en etanol (150 ml) con una solución de hidróxido de potasio al 85% (6,6 g) en metanol (40 ml) seguido de dihidrocloruro de 1-(p-clorofenil)piperazina (8,1 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 12 horas. Se aisló el producto básico con cloroformo según se ha descrito en los ejemplos anteriores y se convirtió en el dihidrocloruro en solución etanólica. El producto (3,8 g) tenía un p.f. de 209-211°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.
- 10.

EJEMPLO 14

Dihidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -ciclohexilfenil)-2-hidroxi-
propil-4-(m-metoxifenil)-piperazina

15. Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol (10,1 g) en etanol (150 ml) con dihidrocloruro de 1-(m-metoxifenil)piperazina (10,6 g) seguido por una solución de hidróxido de potasio al 85% (8,6 g) en metanol (50 ml) y se reflujo la mezcla durante 12 horas. Se aisló la base con cloroformo y se convirtió en el dihidrocloruro según se ha descrito en los ejemplos anteriores. El producto (9,85 g) tenía un p.f. de 216-217°C después de su cristalización en etanol.
- 20.

EJEMPLO 15

Dihidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-
propil-4-(p-metoxifenil)-piperazina

25. Este compuesto se preparó del mismo modo que el análogo m-metoxifenil descrito en el Ejemplo 14 a excepción de que se empleó dihidrocloruro de 1-(p-metoxifenil)piperazina en lugar de dihidrocloruro de 1-(m-metoxifenil)piperazina. El dihidrocloruro (5 g) tenía un p.f. de
- 30.



195-197°C después de la cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 16

Dihidrocloruro de 1-3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-
propil-4-fenilpiperazina

5. Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexil)fenilpropan-2-ol (10,1 g) en etanol (150 ml) con 1-fenilpiperazina (6,5 g) seguido de una solución de hidróxido de potasio al 85% (2,8 g) en metanol (25 ml) y la mezcla se reflujo durante 12 horas. Se aisló la base con cloroformo y se convirtió en un dihidrocloruro según se ha descrito en ejemplos anteriores. El producto (5 g) tenía un p.f. de 103-105°C. después de su cristalización en metanol.
- 10.

EJEMPLO 18

Hidrocloruro de 1-3-p-hexilfenil)-2-hidroxi-
propil-4-(o-metoxifenil)piperazina

(a) 1-(p-bromofenil)hexano

20. Se añadió bromo (74,2 g) gota a gota agitando la mezcla a 1-fenil-hexano (71,6 g) en presencia de polvo de hierro (2,5 g) como catalizador. Después de terminarse la adición se dejó reposar la mezcla hasta el día siguiente y después se añadió cloroformo (100 ml) y se lavó el líquido con agua, con solución de hidróxido sódico al 10%
25. %, con solución de sulfito sódico y dos veces más con agua. Después se secó el líquido con sulfato sódico anhidro y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se destiló fraccionalmente el líquido residual a presión reducida para obtener el producto con un 57% de rendimiento, p.s. 87-89°C a 0,65 mm.
- 30.



(b) 1-cloro-3-(p-hexilfenil)propan-2-ol

5. Se añadió gota a gota una solución de 1-(p-bromofenil)hexano (90,4 g) en éter (325 ml) más tetrahydrofurano (75 ml) y bromuro de etilo (20,5 g) a magnésio activado (13,5 g). Cuando se completó la reacción, se agitó la mezcla durante 2 horas y se trató con epiclorohidrina (117 g) añadida gota a gota durante 1 hora, y después se agitó la mezcla durante 2 horas más. Después se enfrió en hielo y agua y se descompuso añadiendo gota a gota
10. ácido clorhídrico 5N (300 ml).

15. Se separó la capa orgánica, se lavó dos veces con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después se concentró y se destiló el aceite residual a presión reducida para obtener la clorhidrina, p.e. 132-134°C a 0,08 mm con un rendimiento del 69,2%.

20. (c) La anterior clorhidrina (11,2 g) se añadió a una solución de 1-(o-metoxifenil)piperazina (11,3 g) e hidróxido de potasio al 80% (8 g.) en etanol (100 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 12 horas. Se eliminó el etanol por ebullición y se dividió el residuo entre cloroformo y agua. Se lavó con agua la capa de cloroformo, se secó con sulfato sódico anhidro y se eliminó el cloroformo por destilación. Se trató el aceite residual con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno etanólico y se diluyó la solución con éter en cuyo momento se
25. cristalizó el hidrocioruro. Tenía (8,6 g) un p.f. de 133 a 135°C después de su cristalización en isobutilmetilcetona.

EJEMPLO 19

30. Hidrocioruro de 1/(3-p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil/-4-(p-tolil)-piperazina



5. La reacción de 1-cloro-3-p-ciclohexilfenilpropan-2-ol (12,6 g) con hidrocioruro de 1-p-tolilpiperazina (10,6 g) en etanol (100 ml) que contenía hidróxido de potasio al 85% (7,5 g) a temperatura de reflujo durante 10 horas, seguido del aislamiento de la base cruda y el tratamiento de la misma con cloruro de hidrógeno etanólico según se describe en el Ejemplo 1, produjo el hidrocioruro (4,5 g) que tenía un p.f. de 204 - 206°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

10.

EJEMPLO 20

Hidrocioruro de 1-(m-bromofenil)-4- β -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil/piperazina:

(a) Hidrocioruro de 1-(m-bromofenil)piperazina

15. Se calentó a temperatura de reflujo durante 10 horas una mezcla de m-bromoanilina (68,8 g) e hidrocioruro de di-(2-cloroetil)amina (71,4 g) en etanol (250 ml) y después se añadió carbonato sódico anhidro (21,2 g) a la mezcla y se continuó calentando durante 10 horas más. Se filtró la mezcla en caliente, se concentró a la mitad de su volumen y se enfrió, separándose entonces el producto. Tenía (22,7 g) un p.f. de 217 - 219°C después de su cristalización en etanol.

20.

(b) El compuesto final se obtuvo con un rendimiento del 43% mediante la reacción de 1-cloro-3-p-ciclohexilfenilpropan-2-ol con hidrocioruro de m-bromofenilpiperazina en solución de hidróxido de potasio etanólico seguido de la conversión de la base obtenida en el hidrocioruro y tenía un p.f. de 192 - 194°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

25.

30.

EJEMPLO 21

4 JUL 1961

Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-
propil-4-(o-nitrofenil)piperazina

5. Este compuesto (12,8 g) se obtuvo por reacción de 1-cloro-3-p-ciclohexilfenilpropan-2-ol (10,1 g) con 1-o-nitrofenilpiperazina (8,3 g) en etanol (70 ml) que contenía hidróxido de potasio a temperatura de reflujo durante 8 horas. Se aisló la base cruda y se convirtió en el hidrocloruro que tenía un p.f. de 180-182°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

10. EJEMPLO 22

Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-
propil-4-(2'-piridil)piperazina

15. Este compuesto se preparó con un rendimiento del 66% mediante reacción de 1-cloro-3-p-ciclohexilfenilpropan-2-ol con 1-(2'-piridil)piperazina en etanol en presencia de hidróxido de potasio seguido de la conversión de la base en el hidrocloruro según se describe en los Ejemplos anteriores. El hidrocloruro tenía un p.f. de 223-224°C después de su cristalización en isopropanol.

20. EJEMPLO 23

Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -p-(ciclohexilfenil)-2-hidroxi-2-metil-
propil-4-o-metoxi-fenilpiperazina

(a) 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)-2-metilpropan-2-ol

25. A una solución Grignard preparada a partir de magnesio (4,8 g) y p-bromofenilciclohexano (48 g) en éter (250 ml), se añadió gota a gota β -metilepiclorhidrina (44,4 g) por espacio de 1 hora, agitando la mezcla, y se continuó agitando durante 2 horas más. Después se enfrió la mezcla y se descompuso añadiendo cuidadosamente ácido clorhídrico 5N (85 ml). Se lavó la capa etérea con agua,
- 30.



se secó con sulfato sódico anhidro, se eliminó el éter mediante destilación y se destiló el aceite residual a presión reducida para obtener la clorhidrina (18,6 g) p.e. 150 - 153°C a 0,4 mm.

5. (b) Se añadió la clorhidrina anterior (10 g) a la solución de hidrocioruro de 1-(o-metoxifenil)piperazina (10 g) en etanol (50 ml) y se trató con una solución de hidróxido de potasio al 60% (8 g) en metanol (50 ml). Se calentó la mezcla a temperatura de reflujo durante 12 horas, después de lo cual se aisló el producto básico crudo y se convirtió en la sal del hidrocioruro según se ha descrito en ejemplos anteriores para obtener el hidrocioruro con un rendimiento del 58%, p.f. 222-224°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 24

Hidrocioruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexiloxifenil)-2-hidroxi-
p $\sqrt{7}$ -4-(o-metoxifenil)piperazina

(a) 1-cloro-3-(p-ciclohexiloxifenil)propan-2-ol

20. Se preparó una solución Grignard a partir de p-bromofenoxiciclohexano (92,9 g) y magnesio (13,2 g) en éter 400 ml. Se agitó esta solución y se trató con epíclorhidrina (102 g) añadida a la velocidad necesaria para que la reacción se mantuviera a una temperatura de reflujo suave. Se dejó reposar la mezcla hasta el día siguiente y después se enfrió y se descompuso añadiendo cuidadosamente ácido clorhídrico 5N (250 ml). Se separó la capa éterea, se lavó con agua, se secó mediante sulfato sódico anhidroso y se eliminó el éter por ebullición. Se destiló el aceite residual a presión reducida para obtener la clor
- 25.
- 30.



1968

hidrina (46,2 g), p.c. 144-146°C a 0,2 mm.

- (b) La reacción de la clorhidrina anterior con 1-(o-metoxifenil)piperazina según se ha descrito en los ejemplos anteriores dió el producto, aislado como hidrocloreuro, con un rendimiento del 52%. p.f. 147-149°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 25

Hidrocloreuro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil-4-(o-fluorofenil)piperazina

10. Este compuesto se preparó mediante reacción de 1-cloro-3-p-ciclohexilfenil)-propan-2-ol con 1-(o-fluorofenil)piperazina empleando el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 3. Se obtuvo con un rendimiento del 47% y tenía un p.f. de 192,5 - 193,5°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 26

Hidrocloreuro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil-4-(p-fluorofenil)piperazina

20. Este compuesto se obtuvo con un 59% de rendimiento mediante reacción de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol con 1-(p-fluorofenil)-piperazina según se ha descrito en ejemplos anteriores. Tenía un p.f. de 179 - 180°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 27

Hidrocloreuro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil-4-(m-trifluorometilfenil)piperazina

25. La reacción de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol con 1-(m-trifluorometilfenil)piperazina empleando el método descrito en el Ejemplo 3 dió este producto con
- 30.



un 50% de rendimiento, p.f. 189-191°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 28

Hidrocioruro de 1-(o-aminofenil)-4- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-

5. -2-hidroxipropil/piperazina

Se trató una solución de hidrocioruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil-4-(o-nitrofenil)piperazina (11,5 g) (Ejemplo 21) en etanol (100 ml) con un catalizador de carbón vegetal paladizado (2 g) y se hidrógenó a presión atmosférica absorbiéndose 1520 ml de hidrógeno en 1 hora. Se filtró la mezcla, se concentró y se diluyó con éter para obtener el producto (5,61 g) p.f. 229-231°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

15. EJEMPLO 29

Hidrocioruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-2-etilbutilfenil)-2-hidroxipropil-

-4-(o-metoxifenil)piperazina

(a) 3-(p-bromobencil)pentano

20. Se añadió bromo (24 g) gota a gota agitando la mezcla a 3-bencilpentano (24,5 g) en presencia de polvo de hierro (2 g) como catalizador. Cuando se hubo terminado de añadir, se continuó agitando la mezcla durante 6 horas y se dejó reposar hasta el día siguiente. Después se diluyó con cloroformo (50 ml), se lavó sucesivamente con agua, con solución de bicarbonato sódico diluido y con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Se eliminó el cloroformo por destilación a presión reducida y se destiló el aceite residual a 0,15 mm de presión para obtener el producto (54,5% de rendimiento), p.e. 63°C.

30. (b) 1-cloro-3- $\sqrt{4}$ -(2-etilbutil)fenil/propan-2-ol



5. Se preparó un reactivo Grignard a partir del compuesto de bromo anterior (18,8 g), bromuro de etilo (2,7 g) y magnesio (2,4 g) en éter (100 ml). Se agitó la mezcla y se trató con epiclorhidrina (18,5 g) añadida gota a gota por espacio de 30 minutos y se continuó agitando la mezcla durante 2 horas más. Después se enfrió la mezcla de la reacción y se descompuso añadiendo cuidadosamente ácido clorhídrico 5N (100 ml). Se separó la capa etérea, se lavó con agua, se secó con sulfato sódico anhidro y se eliminó el éter por destilación. Se destiló el aceite residual a presión reducida para obtener la clorhidrina (12,5 g), p.e. 124°C a 0,1 mm.

10. (c) Se trató una solución de la clorhidrina anterior (7,0 g) en etanol (50 ml) con 1-(o-metoxifenil)piperazina (6,3 g) seguido por una solución al 85% de hidróxido de potasio (3,92 g) en metanol (30 ml) y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 10 horas. Se aisló el producto básico según se ha descrito en ejemplos anteriores y se convirtió en el hidrocloreuro en solución etanólica. El producto tenía (3,89 g) un p.f. de 137-139°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 30

Hidrocloreuro de 1-(m-clorofenil)-4- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil-piperazina

25. Este compuesto se preparó con un rendimiento del 20,5% mediante reacción de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol con 1-(m-clorofenil)-piperazina en una mezcla de etanol y metanol que contenía hidróxido de potasio, seguido de la conversión del producto básico en el hidrocloreuro exigido. Tenía un p.f. de 202-204°C después de su cris

30.



talización en isopropanol.

EJEMPLO 31

Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-
propil-4-(o-etoxifenil)piperazina

5. (a) Hidrocloruro de 1-(o-etoxifenil)piperazina

Se añadió o-fenetidina (13,6 g) a una solución de hidrocloruro de di-(2-cloroetil)amina (22,2 g) en n-butanol (60 ml) y se calentó la mezcla durante 30 horas añadiendo dos muestras de 5,3 g de carbonato sódico anhidro en intervalos de 10 horas. Se filtró la mezcla en caliente y se concentró el filtrado a la mitad de su volumen. El producto (9,7 g) que se cristalizó al enfriarse tenía un p.f. de 207-209°C después de su cristalización en isopropanol.

10. (b) El compuesto anterior se obtuvo con un rendimiento del 26,7% mediante reacción de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)-propan-2-ol con hidrocloruro de 1-(o-etoxifenil)piperazina en una mezcla de etanol y metanol que contenía hidróxido potásico, seguido por la conversión del producto básico en el hidrocloruro exigido. Este tenía un p.f. de 170-172°C después de su cristalización en una mezcla de isopropanol y éter.

EJEMPLO 32

Hidrocloruro de 1-(o-butoxifenil)-4- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-
2-hidroxi-propilpiperazina

25. (a) Hidrocloruro de 1-(o-butoxifenil)piperazina

El producto (15,6 g) se obtuvo por reacción de hidrocloruro de di(2-cloroetil)amina (31,5 g) con o-butoxinilina (23,6 g) en n-butanol (100 ml) en presencia de carbonato sódico anhidro (14,8 g) según se describe respec

30.



to al hidrocioruro de 1-(o-etoxifenil)piperazina en el Ejemplo 31. Tenía un p.f. de 144-146°C después de su cristalización en una mezcla de isopropanol y éter.

5. (b) El compuesto arriba citado se obtuvo con un 32% de rendimiento por la reacción de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)-propan-2-ol con hidrocioruro de 1-(o-p-toxifenil)piperazina empleando el procedimiento descrito en ejemplos anteriores. Tenía un p.f. de 174-176°C después de su cristalización en una mezcla de 1,2-diclorooctano y petróleo ligero (p.c. 60-80°C).
- 10.

EJEMPLO 33

Hidrocioruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohex-1-enilfenil)-2-hidroxi-propil-4-(o-metoxifenil)piperazina

15. Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 25% por reacción de 1-cloro-3-(p-ciclohex-1-enilfenil)propan-2-ol con 1-(o-metoxifenil)piperazina en una mezcla de metanol y etanol en presencia de hidróxido de potasio, siguiendo el procedimiento descrito en ejemplos anteriores. Tenía un p.f. de 179-180°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.
- 20.

EJEMPLO 34

Hidrocioruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclopentilfenil)-2-hidroxi-propil-4-(o-metoxifenil)piperazina

25. Este compuesto se preparó con un 16% de rendimiento por reacción de 1-cloro-3-(p-ciclopentilfenil)-propan-2-ol con 1-(o-metoxifenil)piperazina en solución etanólica en presencia de hidróxido de potasio, seguido por la conversión del producto básico en el hidrocioruro. Tenía un p.f. 174-176°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.
- 30.



EJEMPLO 35

Hidrocioruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohept-1-enilfenil)-2-hidroxiopropil-4-(o-metoxifenil)piperazina

5. Este producto se preparó con un 26% de rendimiento por reacción de 1-cloro-3-(p-ciclohept-1-enilfenil)-propan-2-ol con 1-(o-metoxifenil)-piperazina siguiendo el procedimiento descrito en ejemplos anteriores. Tenía un p.f. de 152-153°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 36

10. Hidrocioruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclopent-1-enilfenil)-2-hidroxiopropil-4-(o-metoxifenil)piperazina

15. Se preparó este compuesto con un 17% de rendimiento por reacción de 1-cloro-3-(p-ciclopent-1-enilfenil)-propan-2-ol con 1-(o-metoxifenil)piperazina empleando el procedimiento descrito en ejemplos anteriores. Tenía un p.f. de 183-185°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 37

20. Hidrocioruro de 1- $\sqrt{3}$ -(2'-n-butoxi-5'-fenil)fenil-2-hidroxiopropil-4-(o-metoxifenil)piperazina

25. Se preparó este compuesto por reacción de 1-cloro-3-(2'-n-butoxi-4'-fenil)-fenilpropan-2-ol con 1-(o-metoxifenil)piperazina según se describe en ejemplos anteriores. Se obtuvo un 35% de rendimiento con un p.f. de 160-162°C después de la cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 38

- 1-(m-clorofenil)-4- $\sqrt{3}$ -(o metoxifenil)-2-hidroxiopropil/piperazina

30. Se trató una solución de dihidrocioruro de



1-(m-clorofenilpiperazina (13,5 g) en etanol (100 ml) con 1-cloro-3-(o-metoxifenil)propan-2-ol (10 g) seguido de una vez por una solución de hidróxido de potasio al 85% (9,5 g) en metanol (80 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 10 horas.

5. Después se filtró, se concentró y se dividió el residuo entre cloroformo y agua. Se lavó con agua la capa de cloroformo, se secó con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación en cloroformo a presión reducida. Se disolvió el residuo viscoso en etanol (40 ml) y se cristalizó el producto (rendimiento 12 g). Tenía un p.f. de 89-91°C después de su cristalización en etanol

EJEMPLO 39

15. Hidrocioruro de 1-[3-(2'-n-butoxi-5'-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil]-4-(o-metoxifenil)piperazina

(a) 2-bromo-4-ciclohexilfenol

Se agitó una solución de p-ciclohexilfenol (44 g) en cloroformo (500 ml) y se trató 30 minutos con una solución de bromo (13 ml) en cloroformo (15 ml) y se completó la reacción calentándola a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y se destiló el aceite residual a 0,05 mm de presión para dar el producto (40,5 g) p.e. 102.104°C.

(b) 2-n-butoxi-5-ciclohexilbromobenceno

Se trató una solución de 2-bromo-4-ciclohexilfenol (51 g) en etanol (300 ml) que contenía hidróxido de potasio al 85% (13,2 g) con n-bromo-butano (28 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Después

30.



se concentró, se virtió en agua (500 ml) y se aisló el producto con cloroformo. Se lavó con agua la solución de cloroformo, se secó con sulfato sódico anhidro y se eliminó el cloroformo por destilación a presión reducida. Se fraccionó el aceite residual a una presión de 0,3 mm para obtener el producto, p.e. 151°C (rendimiento 44,6 g).

(c) 1-cloro-3-(2-n-butoxi-5-ciclohexil)fenilpropan-2-ol

10. A un reactivo Grignard preparado a partir de 2-n-butoxi-5-ciclohexil-bromobenceno (26,2g), bromuro de etilo (3,4 g) y magnesio (3,25 g en una mezcla de éter (225 ml) y tetrahidrofurano (75 ml) se añadió una solución de epiclorhidrina (33,5 g) en una mezcla de éter (20 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) durante 30 minutos. Se agitó la mezcla durante 2 horas y después se enfrió y se descompuso añadiendo cuidadosamente ácido clorhídrico 5N (90 ml). Se separó la capa etérea, se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro.
15. Se eliminó el éter por destilación y se destiló el aceite residual a 0,05 mm de presión para obtener la clorhidrina (14,1 g), p.c. 165.168°C.
- 20.

(d) La reacción de la anterior clorhidrina con 1-(o-metoxifenil)piperazina según se describe en ejemplos anteriores dió el compuesto final con un rendimiento del 37,5%, p.f. 181-183°C, después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 40

30. Hidrocloruro de 1-[3-(o-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil]-4-(o-metoxifenil)piperazina



(a) 1-cloro-3-(o-ciclohexiloxifenil)propan-2-ol

5. Se preparó un reactivo Grignard a partir de o-ciclohexiloxibromobenceno (40,7 g), bromuro de etilo (6,2 ml) y magnesio (5,75 g) en éter (400 ml). Se agitó la mezcla y se trató con una solución de epiclorhidrina (59,2 g) en éter (50 ml), añadida por espacio de 30 minutos. Se continuó agitando la mezcla durante 2 horas más y después se enfrió la mezcla y se descompuso añadiendo cuidadosamente ácido clorhídrico 5N (100 ml)
10. Se separó la capa etérea, se lavó dos veces con agua, se secó con sulfato sódico y se eliminó el éter por destilación. Se destiló el aceite residual a 0,075 mm de presión para obtener la clorhidrina (23,3 g) p.f. 138-140°C

15. (b) La reacción de la clorhidrina anterior con 1-(o-metoxifenil)piperazina por el método descrito en ejemplos anteriores dió un 24% de rendimiento del compuesto de este ejemplo, p.f. 174-176°C, después de su cristalización a partir de una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 41

20. 1-3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-4-(2,4-dimetoxifenil)piperazina

(a) Hidrocloruro de 1-(2,4-dimetoxifenil)piperazina

25. Este compuesto (28,2 g) se obtuvo por reacción de hidrocloruro de di-(2-cloroetil)amina (55,7 g) con 2,4-dimetoxi-anilina (38,25 g) en n-butanol (180 ml) en presencia de carbonato sódico anhidro (26,5 g) según se describe para la preparación de hidrocloruro de 1-(o-etoxifenil)piperazina en el Ejemplo 31. Tenía un p.f. de 228-230°C después de su cristalización en etanol.
- 30.



5. (b) Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol (12,6 g) en etanol (110 ml) con hidrocioruro de 1-(2,4-dimetoxifenil)-piperazina (12,93 g) seguido de una solución de hidróxido de potasio al 85% (6,91 g) en metanol (40 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 12 horas. Se enfrió la mezcla, se vertió en agua y se extrajo el aceite con tres partes de cloroformo. Se lavaron los extractos de cloroformo con agua, se secaron con sulfato sódico anhidro y se eliminó el cloroformo por destilación, eliminándose las últimas trazas de disolvente a presión reducida. Se disolvió el aceite residual en etanol caliente y se cristalizó el producto final. Tenía (10,6g) un p.f. de 112- 114°C después de su cristalización en etanol.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 42

Hidrocioruro de 1-(o-acetamidofenil)-4- \int 3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil)piperazina

20. Este producto se preparó con un 40% de rendimiento por reacción de hidrocioruro de 1-(o-aminofenil)-4- \int 3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil] piperazina con cloruro de acetilo en 1,2-dicloroetano en presencia de piridina. Tenía un p.f. de 174-176°C después de su cristalización en una mezcla de 1,2-dicloroetano y petróleo ligero (p.e. 40-60°C).
- 25.

EJEMPLO 43

Hidrocioruro de 1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4- \int 3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil]piperazina

30. (a) Hidrocioruro de 1-(4-cloro-2-nitrofenil)piperazina



- Se calentó a reflujo durante 6 horas una mezcla de piperazina anhidra (51,6 g) y 2,5-dicloronitrobenzeno (38,4) disuelto en n butanol (250 ml). Después se enfrió, se virvió en agua y se basificó añadiendo
5. una solución de hidróxido de sodio (10 g) en agua 100 ml) Se extrajo la mezcla con cuatro partes de 10 ml de éter, se combinaron los extractos etéreos y se concentraron. Se disolvió el aceite residual en una pequeña cantidad de etanol y se trató con un ligero exceso de cloruro de
10. hidrógeno etanólico. El producto (26,5 g) que se separó tenía un p.f. de 239-240^oC después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

- (b) Se preparó el compuesto final de este ejemplo con un 65% de rendimiento por reacción de 1-cloro-3-
15. (p-ciclohexilfenil)propan-2-ol con hidrocioruro de 1-(4-cloro-2-nitrofenil)piperazina en una mezcla de metanol y etanol que contenía 2 equivalentes de hidróxido de potasio, según se describe en ejemplos anteriores. Tenía un p.f. de 215-216^oC después de su cristalización
20. en una mezcla de etanol y éter.

EJEMPLO 44

Monohidrocioruro de 1-3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil-4-(o-metoxifenil)piperazina

- (a) Se trató una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol (25,2 g) en etanol (250 ml) con
- 25 una solución de hidroxido de potasio al 85% (14,5 g) en metanol (100 ml) seguido de monohidrocioruro de 1-(o-metoxifenil)piperazina (22,8 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Se aisló la base libre con
30. cloroformo según se describe en el Ejemplo 8. Después



5. se disolvió en un mínimo de etanol y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno (3,7 g) en etanol (20 ml). El producto cristalino (28 g) que se separó al diluirse la solución en éter se purificó mediante cristalización en una mezcla de 1,2-dicloroetano y petróleo ligero (p.e. 60-80°C) y se produjo el monohidrocloruro p.f. 199- 201°C.

10. (b) Se obtuvo el mismo producto con un 47% de rendimiento cuando se hizo reaccionar 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol (5,05 g) con hidrocloruro de 1-(o-metoxifenil)piperazina (4,37 g) en butanol terciario (90 ml) que contenía hidróxido de potasio al 85% (3,08 g) a temperatura de reflujo durante 2 horas seguido del aislamiento de la base según se describe en 15. ejemplos anteriores y la conversión en el monohidrocloruro según se ha descrito anteriormente.

20. (c) Se compuso el preparado descrito en el Ejemplo 44 (a) en una solución más concentrada pero con etanol (100 ml) y metanol (50 ml) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 6 días. Se aisló la base libre y se convirtió en el monohidrocloruro según se describe en el Ejemplo 44 (a). El producto (34 g) p.f. 199-201°C [después de su cristalización una mezcla de 1,2-dicloroetano y petróleo ligero (p.e. 60- 25. 80°C] era idéntico al descrito en el Ejemplo 44 (a)

EJEMPLO 45

Hidrocloruro de 1-[3-(p-difenilil)-2-hidroxi-
propil]-4-(m-fluorofenil)-piperazina

(a) 1-(p-difenilil)-2,3-epoxipropano.

30. Se calentó agitándola vigorosamente una sus-



4 JUL 1968

- pensión de 1-(p-difenilil)-3-cloropropa-2-ol (49,3 g) en soluciones mezcladas de agua (1 litro) y etanol (250 ml) conteniendo carbonato sódico (42,4 g) y se dejó que se evaporara el etanol por ebullición durante 1 hora.
5. Después se continuó calentando a 95°C durante 2 1/2 horas. Se aisló el aceite con cloroformo y se lavó el extracto de cloroformo con agua. Se eliminó el cloroformo por destilación y se destiló el aceite residual a presión reducida para obtener el epóxido (37,2 g) p.e. 130-132°C a 0,35 mm. p.f. 51°C, después de su cristalización en una pequeña cantidad de metanol.
- 10.

- (b) Se trató una solución del epóxido anterior (5,65 g) en tolueno (10 ml) con una solución de 1-(m-fluorofenil)piperazina (4,87 g) en tolueno (20 ml) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se eliminó el tolueno por destilación a presión reducida y se disolvió el aceite residual en éter y se trató con cloruro de hidrógeno. El sólido resultante (9,6 g) se cristalizó en una mezcla de etanol y éter para obtener el hidrocloruro, p.f. 200 a 202°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 46

Hidrocloruro de 1-[3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-
propil]-4-(o-fluorofenil)piperazina

- (a) 1-(p-ciclohexilfenil)2,3-epoxipropano
25. Se convirtió en el epóxido una suspensión de 1-cloro-3-(p-ciclohexil)-propan-2-ol (37,8 g) en agua (1 litro) y etanol (250 ml) empleando el método descrito en el Ejemplo 45 (a). El epóxido tenía un p.e. de 104°C a 0,1 mm.
- 30.
- (b) Se añadió una solución del epóxido anterior



- (4 g) en tolueno (20 ml) a una solución de 1-(o-fluorofenil)piperazina (3,31 g) en tolueno (15 ml) y se calentó la mezcla en el baño de vapor durante 4 horas. Se eliminó el tolueno por destilación a presión reducida y se disolvió el aceite residual en etanol seco y se trató con cloruro de hidrógeno. La dilución con éter proporcionó la sal de hidrocioruro (5,2 g). Tenía un p.f. de 195-197°C después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter. Era idéntico al producto descrito en el ejemplo 25.

EJEMPLO 47

Hidrocioruro de 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil)piperazina

15. (a) Hidrocioruro de 1-(5-cloro-2-metoxifenil)piperazina

Este compuesto (10,4 g) se obtuvo por reacción de hidrocioruro de di-(2-cloroetil)amina (55,7 g) con 5-cloro-2-metoxianilina (39,4 g) en *n*-butanol (180 ml) en presencia de carbonato sódico anhidro (27,5 g) según se describe para la preparación de hidrocioruro de 1-(o-etoxifenil)-piperazina en el Ejemplo 31. Tenía un p.f. de 218-220°C después de su cristalización en 1,2-dicloroetano.

- 25 (b) Se trató una solución de 1-cloro-2-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol, (12,6 g) en isopropanol (125 ml) con una solución de hidróxido de potasio al 85% (6,91 g) en metanol (40 ml) seguido de hidrocioruro de 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-piperazina (13,16 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 8 horas. Se
30. aisló la base con cloroformo y se convirtió en el hi-



drocloruro según se ha descrito en ejemplos anteriores. Tenía (14,4 g) un p.f. de 184-186 C después de su cristalización en 1,2-dicloroetano.

EJEMPLO 48

5. 1- \sqrt 3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil/4-(5.metil-2,4-disulfamoilfenil)piperazina

A una solución de 1-cloro-2-(p-ciclohexilfenil)-propan-2-ol (10,1 g) en 2-metoxietanol (20 ml) se añadió una solución de 1-(5-metil-2,4-disulfamoil) piperazina (10,3 g) en 2-metoxietanol (230 ml), seguido de una solución de hidróxido de potasio al 80% (2,8 g) en metanol (30 ml) y se calentó la mezcla a temperatura de reflujo durante 10 horas. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y se extrajo el sólido residual con etanol hirviente. La dilución del etanol con éter dió el producto sólido (8,4 g) que tenía un p.f. de 130-131^oC (descomposición) después de su cristalización en una mezcla de tolueno y petróleo ligero (p.e. 80-100^oC).

10.

EJEMPLO 49

Hidrocloruro de 1- \sqrt 3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil/4-(m-fluorofenil)piperazina

Este compuesto se preparó con un rendimiento del 55% mediante reacción de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol con 1-(m-fluorofenil) piperazina en una mezcla de etanol y metanol en presencia de hidróxido de potasio según se ha descrito en anteriores ejemplos. Tenía un p.f. de 228-230^oC después de su cristalización en una mezcla de etanol y éter.

15.

EJEMPLO 50

20.

25.

30.



Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidro-
xiropil $\sqrt{7}$ -4-(p-hidrofenil)piperazina

5. El compuesto se preparó con un rendimiento del 74% mediante reacción con 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol (11,6 g) con hidrobromuro de 1-(p-hidroxifenil)piperazina (13,3 g) en una mezcla de etanol (50 ml) y metanol (50 ml) en presencia de hidróxido de potasio al 85% (9,8 g). Se calentó la mezcla a reflujo durante 6 horas y después se virtió en agua.
10. La neutralización dió la base libre que, al disolverse en etanol y tratarse con cloruro de hidrógeno, dió el compuesto final. Este compuesto (12,4 g) tenía un p.f. de 247-9°C después de la cristalización a partir de una mezcla de etanol y éter

15.

EJEMPLO 51

Hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-ciclohexilfenil)-2-hidro-
xiropil $\sqrt{7}$ -4-(p-nitrofenil)piperazina

20. Se preparó el compuesto tratando una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol (13,1 g) en etanol (120 ml) con hidróxido de potasio al 85% (4,0 g) en metanol (25 ml), a una temperatura inferior a 10°C, seguido de 1-(p-nitrofenil)piperazina. Se dejó reposar la mezcla durante 6 días a temperatura del ambiente. El aislamiento de la base y la conversión en hidroclo-
25. ruro, según se describe en el ejemplo 2, dió el compuesto final (11,6 g) que tenía un p.f. de 156-158°C, después de la cristalización en una mezcla de 1,2-dicloroetano y petróleo ligero (p.e. 60-80°C)

N O T A

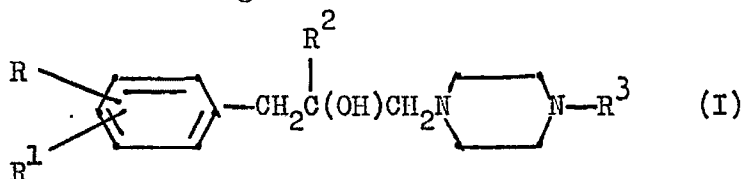
30.

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 Inglaterra con el número 30873/67 de 5 de julio de 1967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios 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 PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPERAZINA", caracterizándose por lo siguiente:

15. 1.- Procedimiento para la preparación/de derivados de piperazina de fórmula general:



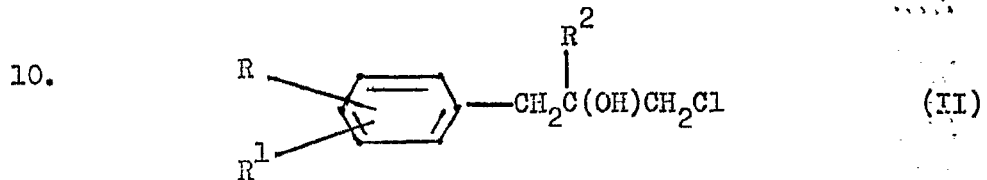
20. en la que R es hidrógeno o alcoxi conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, R¹ es alquilo, de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 10 átomos de carbono; alcoxi, de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 10 átomos de carbono; cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono; cicloalquiloxi que contiene de 5 a 7 átomos de carbono; cicloalq-1-enilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono; fenilo, fenoxi o halógeno, R² es hidrógeno o metilo y R³ es 2-hidroxiciclohexilo; fenilo o fenilo mono-,

25.

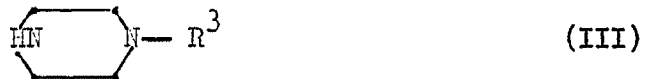
30.



5. di- o trisustituido, o un núcleo de 2-piridilo, eligiéndose los sustituyentes en el grupo fenilo mono-, di- o trisustituido del grupo consistente en alquilo, conteniendo hasta 4 átomos de carbono; alcoxi, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono; flúor; cloro; bromo; nitro; amino; acilamino y trifluormetilo, sulfamoilo e hidróxi, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar una clorhidrina de fórmula general:



15. en la que R, R¹ y R² tienen los mismos significados arriba indicados y una base y una piperazina sustituida de fórmula general:



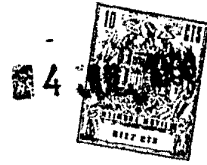
en la que R³ tiene el significado arriba indicado.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como base se hace reaccionar hidróxido de potasio o carbonato sódico.

25. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la clorhidrina se hace reaccionar inicialmente con la base para formar el epóxido correspondiente que se hace reaccionar ulteriormente con la piperazina sustituida.

4.- Procedimiento para la preparación de derivados de piperazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

30. Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas es-



critas a máquina por una sola cara.

4 JUL 1968

Madrid,

THE BRITISH DRUG HOUSES LIMITED.

[Handwritten signature]

COMERCIO Y MODELO
D. R. 100.000
D. R. 100.000