

363965

PATENTE DE INVENCION

Ref: ICI Case PH.20854-SPAIN.

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*



"Procedimiento para la obtención de derivados de piperazina".

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE C 07

CLASE D

*Solicitante* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.I., Inglaterra.

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de piperazina que poseen valiosas propiedades terapéuticas, por ejemplo, poseen propiedades timolépticas (antidepresivas) en animales de sangre caliente, como se demuestra por

5.

22 FEB

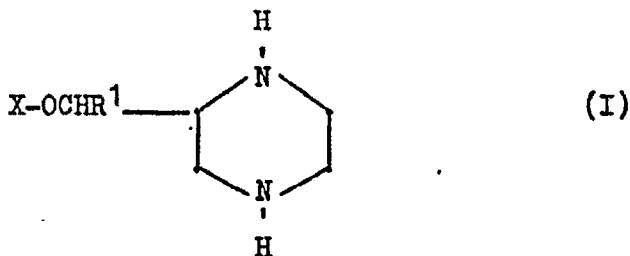


la reversión de la hipotermia inducida por la reserpina en los ratones, y por lo tanto son útiles en el tratamiento o profilaxis de las enfermedades depresivas en el hombre. Además, algunos de los compuestos poseen también acción depresiva en el sistema nervioso central de animales de sangre caliente, como lo demuestra la reducción de la movilidad espontánea en ratones, y por lo tanto estos compuestos son útiles en el tratamiento de la ansiedad y estados neuróticos en el hombre.

5.

10.

Conforme al invento, se obtienen nuevos derivados de piperazina de fórmula general:



en la que R<sup>1</sup> se elige entre hidrógeno y radicales alquilo, y X es un radical arilo eventualmente sustituido, y las sales de adición de ácido de los mismos.

15.

Debe entenderse que la definición expresada de los derivados de piperazina comprende también a todos los estereoisómeros posibles de los mismos, así como sus mezclas.

Como valor apropiado para R<sup>1</sup> cuando éste significa un radical alquilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de hasta 5 átomos de carbono, tal como un radical metilo.

20.

Como valor apropiado para X puede mencionarse, por



- ejemplo, un radical fenilo o naftilo que puede estar sustituido por al menos un, por ejemplo uno o dos, sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, por ejemplo, fluor, cloro, bromo e iodo, radicales alquilo, alcoxi y alquiltio, por ejemplo, radicales alcoxi y alquiltio de hasta 5 átomos de carbono cada uno, tales como los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, t-amilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y metiltio; radicales acilo, tales como radicales alcanilo de hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo los radicales acetilo; radicales hidroxialquilo tales como los radicales hidroxialquilo de hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo radicales hidroximetilo y 1-hidroxietilo; radicales alcoxialquilo, tales como los radicales alquilo de hasta 5 átomos de carbono cada uno de los cuales está sustituido por un radical alcoxi de hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo radicales 1-metoxietilo; radicales alquenoilo y alquenoiloxi, tales como radicales alquenoilo y alquenoiloxi de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, radicales alilo y aliloxi; radicales arilo, ariloxi y aralcoxi, tales como los radicales arilo, ariloxi y aralcoxi de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, radicales fenilo, fenoxi y benciloxi; radicales acilamino, tales como los radicales alcanoilamino de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, radicales acetamido; radicales alcoxicarbonilo, tales como los radicales alcoxicarbonilo de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, radicales metoxicarbonilo y etoxicarbonilo; radicales hidroxil, amino, carboxi, metilenedioxi y nitro; y radicales alquileno, tales como radicales alquileno de 3 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, radicales trimetileno y tetrametileno
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.



(es decir, aquellos radicales que, juntamente con el radical arilo X, forman un radical indanilo o tetrahidronaftilo, por ejemplo, el radical 4-indanilo, 5-indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo ó 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo).

5. Preferentemente, el radical fenilo o naftilo X no se encuentra sustituido, o lleva un solo sustituyente elegido entre aquellos definidos arriba.

10. Como sales de adición de ácido apropiadas de los derivados de piperazina, pueden mencionarse, por ejemplo, las sales derivadas de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, hidrocioruros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, salicilatos, citratos, benzoatos, beta-naftoatos, adipatos ó 1,1-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoatos), o sales de adición de ácido derivadas de resinas sintéticas acídicas, tales como resinas de poliestireno sulfonadas, por ejemplo, "Zeo-Karb" 225 ("Zeo-Karb" es una marca registrada).

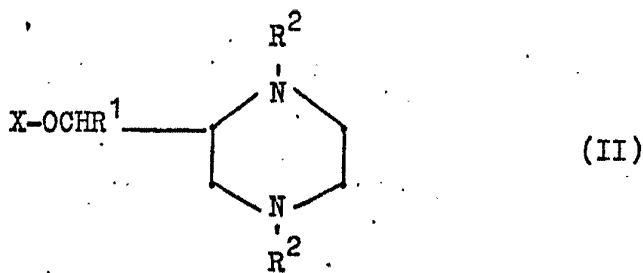
20. Los nuevos derivados de piperazina obtenidos por medio del presente invento son aquellos descritos en los ejemplos que siguen, y de éstos, los compuestos preferidos que poseen acción depresiva en el sistema nervioso central son: 2-fenoximetil-, 2-(o-etoxifenoximetil)-, 2-(m-metoxifenoximetil)-, 2-(m-toliloximetil)-, 2-(o-fenilfenoximetil)-, 2-(4-indaniloximetil)-, 2-(o-metoxicarbonilfenoximetil)-, 2-(o-n-propilfenoximetil)-, 2-(o-alilfenoximetil)-, 2-(o-toliloximetil)-piperazina, y las sales de adición de ácido de los mismos.

30. Los compuestos preferidos que poseen actividad timoléptica son: 2-fenoximetil-, 2-(o-etoxifenoximetil)-, 2-(1-naftiloximetil)-, 2-(p-acetamidofenoximetil)-, 2-(o-metil-



5. tiofenoximetil)-, 2-(o-acetilfenoximetil)-, 2-(o-n-propilfenoximetil)-, 2-(o-alilfenoximetil)-, 2-(m-nitrofenoximetil)-, 2-(m-aminofenoximetil)-, 2-(o-carboxifenoximetil)-, 2-[o-(1-metoxietil)fenoximetil]-, y 2-(o-toliloximetil)-piperazina, y las sales de adición ácida de los mismos.

De acuerdo con el presente invento, el procedimiento comprende eliminar los radicales alfa-arilalquílicos de un compuesto de fórmula:



10. en la cual  $R^1$  y X tienen los significados ya expresados y  $R^2$  es un radical alfa-arilalquílico, o de sus sales de adición de ácido.

15. Un radical alfa-arilalquílico apropiado es, por ejemplo, el radical bencilo. Los radicales alfa-arilalquílicos pueden ser eliminados por hidrogenólisis, por ejemplo, mediante hidrógeno en presencia de un catalizador tal como el paladio, en un diluyente o disolvente tal como el etanol. La hidrogenólisis puede ser realizada a una temperatura comprendida entre los  $20^{\circ}\text{C}$  y  $25^{\circ}\text{C}$ , y a presión atmosférica o a una presión de hasta 100 atmósferas. Alternativamente,
20. los radicales alfa-arilalquílicos pueden ser eliminados por interacción del material de partida con un cloroformato arílico o alquílico, tal como el metil, etil o fenil cloroformato, en un diluyente o disolvente, seguido por

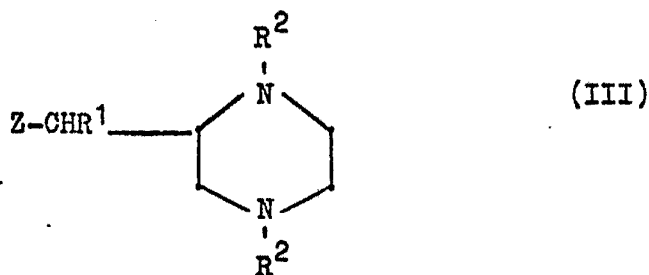
22 FEB



hidrólisis del derivado alcoxi- o ariloxicarbonilo así obtenido, por ejemplo con una solución alcohólica o acu-alcohólica de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potasio.

5. Debe entenderse que cuando el radical arilo X lleva un sustituyente que puede ser afectado por las condiciones de reducción tales como aquellas de la hidrogenólisis, y si se desea mantener dicho sustituyente, deberán emplearse condiciones no reductoras como las que provee el empleo de cloroformatos e hidrólisis. Alternativamente, debe entenderse que el sustituyente en el radical arilo X puede ser alterado durante el procedimiento del invento, por ejemplo, un radical alquenilo puede ser reducido a radical alquilo; el radical nitro puede ser reducido al radical amino; y un radical aralquiloxi o aralquilocarbonilo puede hidrogenizarse a radical hidroxilo o carboxilo respectivamente.
- 10.
- 15.

El material de partida empleado en este procedimiento puede obtenerse por la interacción de un derivado de piperazina de fórmula:



20. en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado ya expresado y Z es un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, o una sal de adición de ácido del mismo, con un compuesto de la fórmula X-OH, donde X tiene el significado ya expresado, o un deri



- vado metálico del mismo tal como un derivado alcalino metálico, por ejemplo, un derivado sódico. La interacción puede ser acelerada o completada por aplicación de calor, por ejemplo calentando a una temperatura comprendida entre los 90°C y 200°C, y puede ser llevada a cabo en un diluyente o disolvente, por ejemplo N,N-dimetilformamida, o un exceso del compuesto de fórmula X-OH indicado.
5. Los compuestos de piperazina utilizados como intermediarios de síntesis pueden ser obtenidos, como se describe genéricamente en el artículo de Jucker y Rissi de Helvética Chimica Acta, 1962, 45, 2383, por interacción de una diamina de fórmula  $R^2NH.CH_2.CH_2.NHR^2$ , donde  $R^2$  tiene el significado anteriormente expresado, con un compuesto dihalogenado de fórmula  $ZCH_2.CHZ.COR^3$  en donde Z tiene el significado expresado y  $R^3$  es un radical alcoxi o alquilo inferior, por ejemplo el radical etoxi o metilo, seguido de una reducción con un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio, del derivado 2-alcoxycarbonil- ó 2-acil-piperazina así obtenido,
10. al correspondiente derivado 2-(alfa-hidroxialquil)piperazina, y la conversión subsiguiente de ese compuesto al correspondiente derivado 2-(alfa-halogenoalquil)piperazina, por ejemplo mediante cloruro de tionilo. Debe entenderse que cuando  $R^3$  es un radical alquilo,  $R^1$  en el producto será el mismo radical alquilo.
15. radical alquilo.
- 20.
- 25.

Los derivados de piperazina obtenidos mediante el presente invento, y en donde X tenga un sustituyente funcional, pueden ser convertidos en derivados de piperazina diferentes, en donde X lleva un sustituyente distinto, por medios convencionales. Así, por ejemplo, un sustituyente alca

30.



EB. 1000

- noilo en el radical X puede ser reducido al correspondiente sustituyente hidroxialquilo, por ejemplo mediante reducción con borohidruro de sodio, o un sustituyente alfa-hidroxialquilo en el radical X puede reducirse al correspondiente radical alquilo, por ejemplo mediante hidrogenación.
- 5.

- Los compuestos obtenidos mediante el presente invento pueden servir como agentes activos en composiciones farmacéuticas, asociados con un portador o diluyente de los mismos, y farmacéuticamente aceptable.
- 10.

- Estas composiciones pueden ser, por ejemplo, presentadas para administración oral o parenteral, a cuyos efectos pueden estar formuladas por medios conocidos en el arte, bajo forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones inyectables oleosas o acuosas, o polvos dispersables.
- 15.

- Estas composiciones farmacéuticas pueden también contener, además del derivado de piperazina o su sal, una o más drogas conocidas elegidas entre los agentes neurolépticos, por ejemplo, clorpromazina, procloroperazina, trifluorperazina y haloperidol; otras drogas sedantes y tranquilizadoras tales como clorodiazepóxido, fenobarbitona y amilobarbitona; drogas anticonvulsivas tales como pirimidona y fenitoína; agentes bloqueadores beta-adrenergéticos tales como el propranolol; drogas empleadas en el tratamiento del mal de Parkinson tales como el benzohecol; y otras drogas antidepresivas tales como la imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, drogas del tipo anfetamina e inhibidores monoamino-oxidasa tales como fenel
- 20.
- 25.
- 30.



zina y mebanazina.

Las composiciones farmacéuticas preferidas son aquellas apropiadas para administración oral bajo la forma de dosis unitarias, por ejemplo tabletas y cápsulas que contienen entre 10 y 100 mg. del ingrediente activo.

5.

Dos de las composiciones farmacéuticas serán normalmente administradas al hombre, ambas para el tratamiento de la ansiedad y estados neuróticos, y para el tratamiento o profilaxis de enfermedades depresivas, en dosis tales que cada paciente reciba por día un total de 5 a 400 mg. de ingrediente activo y, preferentemente, cuando se emplea un compuesto altamente activo, un total de entre 10 y 100 mg. por día, administrándose la composición 3 ó 4 veces por día.

10.

15.

El invento queda ilustrado, pero no limitado, por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

20.

Una mezcla de 46,5 g de dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-fenoximetilpiperazina, 1.500 ml de etanol y 33 g de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 %, se agita durante 2 días a una temperatura de 20-25°C bajo una presión de 100 atm. de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en etanol. Se obtiene así dihidrocloruro de 2-fenoximetilpiperazina, p.f. 250°C.

25

El dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-fenoximetilpiperazina empleado como material de partida, puede obtenerse de la siguiente manera:

30.

Se agrega una solución de 46 g de cloruro de tionilo en 160 ml de tetracloruro de carbono durante 15 minutos



- a una solución agitada de 54 g de 1,4-dibencil-2-hidroxi-  
metilpiperazina en 160 ml de tetracloruro de carbono, Se  
calienta luego la mezcla a 70°C durante una hora y se en-  
fría a 0°C, agregándose luego 150 ml de una solución acu-  
sa de hidróxido de potasio al 50 %. La capa de tetracloru-  
ro de carbono se separa, se lava con agua, se seca sobre  
sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. El residuo  
se cristaliza en éter de petróleo (p.e. 40-60°C) a -20°C  
y se obtiene así 1,4-dibencil-2-clorometilpiperazina, p.f.  
52-55°C.

- Se agregan 43 g de 1,4-dibencil-2-clorometilpiper-  
azina a una mezcla agitada de 500 g de fenol y 70 g de feno-  
to de sodio, que se mantiene a una temperatura de 90°C. La  
mezcla es luego calentada y agitada a 150°C durante 12 ho-  
ras, enfriada a 110°C y vertida en 3 litros de agua. La  
mezcla acuosa se extrae con éter, y la solución de éter se  
lava con una solución acuosa de hidróxido de sodio, seca y  
evapora a sequedad. El residuo se disuelve en éter y se  
agrega solución etérica de cloruro de hidrógeno hasta que  
se completa la precipitación de sólido, La mezcla se fil-  
tra y el residuo sólido se cristaliza en etanol. Se obtie-  
ne así dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-fenoximetilpiper-  
azina, p.f. 206°C.

#### Ejemplo 2

- Una solución de 4,1 g de dihidrocloruro de 1,4-diben-  
cil-2-(o-etoxifenoximetil)-piperazina en 100 ml de etanol  
es agitada con 0,5 g de un catalizador de paladio sobre  
carbón vegetal al 5 %, en una atmósfera de hidrógeno a una  
temperatura de 20-25°C y presión atmosférica hasta que ce-  
sa la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra, el fil-



trado se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en una mezcla de etanol y acetato de etilo. Se obtiene así semihidrato de dihidrocloruro de 2-(o-etoxifenoximetil)-piperazina, p.f. 216-220°C.

5. La 1,4-dibencil-2-(o-etoxifenoximetil)-piperazina empleada como material de partida se puede obtener de la siguiente manera:

10. Se agregan 0,36 g de sodio a 10 ml de o-etoxifenol manteniendo la temperatura a 20-25°C, y la mezcla se calienta hasta que todo el sodio se haya disuelto. Se enfría luego la mezcla, se agregan 4,9 g de 1,4-dibencil-2-clorometilpiperazina y se calienta todo a 200°C durante 45 minutos. La mezcla es enfriada y ubicada entre acetato de etilo y agua, se separa la capa orgánica, se lava sucesivamente con dos porciones de una solución acuosa de hidróxido de sodio y una porción de agua, se seca y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en acetato de etilo y una solución etérica de cloruro de hidrógeno es agregada hasta que la precipitación de sólidos es completa. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo. Se obtiene así dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-(o-etoxifenoximetil)-piperazina, p.f. 185-189°C.

15. Se repite el proceso arriba descrito, con excepción de que el o-etoxifenol es reemplazado por una cantidad equivalente de m-metoxifenol. Se obtiene así dihidrocloruro de 2-(m-metoxifenoximetil)-piperazina, p.f. 185-189°C.

20. Se repite el proceso arriba descrito con excepción de que el o-etoxifenol se reemplaza por una cantidad equivalente de m-cresol. Se obtiene así dihidrocloruro de 2-(m-



toliloximetil)-piperazina, p.f. 208-212°C.

Ejemplo 3

Una solución de 2 g de dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-(o-fenilfenoximetil)-piperazina en una mezcla de 25 ml de etanol y 8 ml de agua es agitada con un gramo de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 % en una atmósfera de hidrógeno a una temperatura de 20-25°C y a presión atmosférica hasta que la absorción de hidrógeno cesa. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en metanol. Se obtiene así semihidrato de dihidrocloruro de 2-(o-fenilfenoximetil)-piperazina, p.f. 279-281°C.

El dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-(o-fenilfenoximetil)-piperazina empleado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

Se agrega hidruro de sodio (un gramo de una dispersión en aceite al 50 %) a una solución agitada de 3,8 g de o-fenilfenol en 25 ml de dimetilformamida seca, manteniéndose la temperatura de la mezcla entre 5 y 10°C. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agrega una solución de 6,4 g de 1,4-dibencil-2-clorometilpiperazina en 25 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita y calienta a 140-150°C durante 2 horas y luego se enfría y filtra, y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con una mezcla de agua y éter y la capa etérica es separada, lavada con una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio y luego con agua, secándose luego sobre sulfato de sodio. Se agrega una solución etérica de cloruro de hidrógeno y la mezcla se filtra. El hidroccloruro precipitado se tritura en acetona, la mezcla se filtra y el residuo sólido se



7B. 1969

crystaliza en metanol. Se obtiene así dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-(o-fenilfenoximetil)-piperazina, p.f. 233-234°C, con descomposición.

5. Se repite el proceso arriba descrito con excepción de que se utiliza el fenol apropiado en vez de o-fenilfenol, obteniéndose así los compuestos que se describen en la tabla siguiente:

Sustituyente ariloxi	sal	p.f. (°C)
<u>m</u> -fenoxifenoxi	Semihidrato de dihidrocloruro	302-304 (con descomposición)
1-naftiloxi	Semihidrato de dihidrocloruro	305-306 (con descomposición)
<u>o</u> -hidroxifenoxi *	Monohidrato de dihidrocloruro	288-290
4-indaniloxi	dihidrocloruro	300-302 (con descomposición)
1,3-benzodioxol-5-iloxi	Semihidrato de dihidrocloruro	240-241 (con descomposición)

\* Se emplea como material de partida dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-(o-benciloxifenoximetil)-piperazina.

10. Ejemplo 4

El proceso descrito en el Ejemplo 2 se repite con excepción de que se emplea el dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-ariloximetilpiperazina apropiado en lugar del dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-(o-etoxifenoximetil)-piperazina.

15. Se obtienen así los compuestos descritos en la siguiente tabla:



Sustituyente ariloxi	Sal	p.f. (°C)
p-acetamidofenoxi	sesquioxalato	242 (con descomposición)
o-acetilfenoxi	semihidrato de dihidrocloruro	166-169
o-metoxicarbonilfenoxi	semihidrato de dihidrocloruro	192-194
o-n-propilfenoxi *	dihidrocloruro	227-229
o-carboxifenoxi **	dihidrocloruro	168-172
o-hidroximetilfenoxi	dihidrocloruro	180-182

\* Se emplea como material de partida dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-(o-alilfenoximetil)-piperazina.

\*\* Se emplea como material de partida dihidrocloruro de 1,4-dibencil-2-(o-benciloxicarbonilfenoximetil)-piperazina.

5.

#### EJEMPLO 5

Una mezcla de 12,0 g de mono-oxalato de 1,4-dibencil-2-(m-nitrofenoximetil)-piperazina, 2,54 g de dihidrato de ácido oxálico, 8 g de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 %, 120 ml de alcohol desnaturalizado y 80 ml de agua, se agitan con hidrógeno a una temperatura de 20-25°C y a presión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora a sequedad y el residuo se tritura con metanol y con etanol. Se recoge y cristaliza el producto sólido en etanol acuoso. Se tiene así semihidrato de 2-(m-aminofenoximetil)-piperazina, p.f. 222-224°C (con descomposición).

15.

#### Ejemplo 6

Se calienta bajo reflujo durante 4 horas una mezcla



- de 3,6 g de 1,4-dibencil-2-(o-metiltiofenoximetil)-piperazi  
na (preparada por medios convencionales a partir del dihi-  
drocloruro), 100 ml de benceno y 15,75 g de fenilcloroforma  
to. El benceno se elimina por evaporación y al residuo se
5. le agrega una solución de 25 g de hidróxido de potasio en  
150 ml de etanol. La mezcla se calienta bajo reflujo duran-  
te 64 horas y luego se filtra. El filtrado se evapora a se-  
quedad y el residuo sólido se ubica entre acetato y agua.  
Se separa la capa de acetato de etilo y se la extrae con á-  
cido clorhídrico diluído, y el extracto ácido se alcalini-  
za y extrae con acetato de etilo. Se lava con agua el extrac-  
to de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y  
se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en éter, y una  
solución de cloruro de hidrógeno en éter es agregada hasta  
que se completa la precipitación de sólidos. La mezcla se  
15. filtra y el producto sólido se cristaliza en metanol. Se ob-  
tiene así dihidrocloruro de 2-(o-metiltiofenoximetil)-piperaz-  
ina, p.f. 296-298°C.
- Se repite el proceso arriba descrito con excepción  
de que se emplea 1,4-dibencil-2-(o-alilfenoximetil)piperazi-  
na como material de partida en vez de 1,4-dibencil-2-(o-me-  
tiltiofenoximetil)piperazina. Se obtiene así semihidrato de  
dihidrocloruro de 2-(o-alilfenoximetil)piperazina, p.f. 248-  
250°C, luego de cristalizar en una mezcla de metanol y éter.
20. Se repite el proceso arriba descrito con excepción de  
que se emplea 1,4-dibencil-2-(m-nitrofenoximetil)piperazina  
como material de partida en vez de 1,4-dibencil-2-(o-metil-  
tiofenoximetil)piperazina, aislándose el producto como oxala-  
to. Se obtiene así mono-oxalato de 2-(m-nitrofenoximetil)pi-  
perazina, p.f. 244-246°C (con descomposición), luego de cris-
25. 30.

22 FEB 1952



talizar en acetona acuosa.

Se repite el proceso arriba descrito con excepción de que se emplea 1,4-dibencil-2-(m-clorofenoximetil)piperazina como material de partida en vez de 1,4-dibencil-2-(o-metiltiofenoximetil)piperazina. Se obtiene así monohidrato de hidrocioruro de 2-(m-clorofenoximetil)piperazina, p.f. 264-268°C (con descomposición), luego de cristalizar en etanol.

Las 1,4-dibencil-2-ariloximetilpiperazinas empleadas como material de partida en los anteriores Ejemplos 3 a 6 pueden ser obtenidas mediante un proceso similar a aquel descrito en la segunda parte del Ejemplo 3, y algunas de éstas se caracterizan por los puntos de fusión que se muestran en la tabla siguiente:

Sustituyente ariloxi	Sal	p.f. (°C)
<u>m</u> -fenoxifenoxi	semihidrato de dihidrocioruro	203-204
1-naftiloxi	dihidrocioruro	232-234
<u>o</u> -benciloxifenoxi	dihidrocioruro	214-215
4-indaniloxi	dihidrocioruro	227-228
<u>o</u> -acetilfenoxi	dihidrocioruro	193-198
<u>o</u> -metoxicarbonilfenoxi	dihidrocioruro	200-202
<u>o</u> -benciloxicarbonilfenoxi	dihidrocioruro	164-168
1,3-benzodioxol-5-iloxi	semihidrato de dihidrocioruro	217-218 (con descomposición)
<u>m</u> -nitrofenoxi	mono-oxalato	171-175 (con descomposición)
<u>m</u> -clorofenoxi	monohidrato de dioxalato	170-172 (con descomposición)



Ejemplo 7

- Se agrega en pequeñas cantidades borohidruro de sodio (0,7 g) a una solución agitada de 0,8 g de dihidrocloruro de 2-(o-acetilfenoximetil)piperazina en 60 ml de alcohol desnaturalizado, Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se elimina el disolvente por destilación bajo presión reducida y el residuo se ubica entre agua y cloroformo. La capa acuosa se extrae dos veces con cloroformo, las soluciones de cloroformo combinadas se lavan y se secan y el disolvente se elimina por destilación bajo presión reducida. El residuo que consiste en 2-(o-1-hidroxi-etilfenoximetil)piperazina, se convierte por medios convencionales en su hidroccloruro, el cual es cristalizado en metanol. Se obtiene así semihidrato de dihidrocloruro de 2-(o-1-metoxietilfenoximetil)piperazina, p.f. 215-220°C, introduciéndose el grupo metilo desde el metanol empleado en la cristalización.

Ejemplo 8

- Una solución de 1,5 g de dihidrocloruro de 2-(o-hidroximetilfenoximetil)piperazina en 50 ml de etanol acuoso es agitada con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 30 %, a una temperatura de 20-25°C y a presión atmosférica hasta que se haya absorbido una proporción molecular de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en metanol acuoso. Se obtiene así semihidrato de dihidrocloruro de 2-(o-toliloximetil)piperazina, p.f. 264-266°C.

Ejemplo 9

- Una solución de 11,5 g de uno de los diastereoisómeros del mono-oxalato de 1,4-dibencil-2-alfa-fenoxietilpiperazina



1969

- zina en 350 ml de metanol, es agitada con hidrógeno en la presencia de 5,0 g de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 % a una temperatura de 20-25°C y a presión atmosférica, hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La
5. mezcla se filtra, el residuo sólido se lava con 1.000 ml de agua hirviendo y se concentran el filtrado metanólico y lavados acuosos hasta un pequeño volumen enfriando luego. La mezcla se filtra y el producto sólido se cristaliza con
10. agua. Se obtiene así un racemato diastereoisómero de mono-oxalato de 2-(alfa-fenoxietil)piperazina, p.f. 278-280°C, con descomposición. La correspondiente sal de dipicrato tiene p.f. 245-250°C, con descomposición.

El mono-oxalato de 1,4-dibencil-2-alfa-fenoxietilpiperazina empleado como material de partida, puede ser obtenido de la siguiente manera:

15.

- Se agrega gota a gota durante una hora, una solución de 300 g de 3,4-dibromobutan-2-ona en 1.300 ml de benceno a una solución agitada de 329 g de N,N'-dibenciletilendiamina y 264 g de trietilamina en 900 ml de benceno, que se mantiene a 40°C. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 4
20. horas, luego se enfría y filtra. El filtrado se trata con carbón vegetal y se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. Se disuelve el residuo en petróleo ligero (p.e. 20-40°C), la solución se trata con carbón vegetal y la mezcla se filtra.
25. El filtrado se concentra a un pequeño volumen, se enfría a 0°C y se mantiene así hasta que la cristalización se completa. Se filtra el producto y se cristaliza en petróleo ligero (p.e. 30-40°C). Se obtiene así 2-acetil-1,4-dibencilpiperazina racémica, p.e. 52-55°C. El dipicrato correspondiente tiene p.f. 172°C.
- 30.



- Se agregan 3,1 g de borohidruro de sodio en porciones a una solución agitada de 50,0 g de 2-acetil-1,4-dibencilpiperazina racémica en 300 ml de etanol que se mantiene a 10°C. La mezcla se agita a 0°C durante una hora, y luego a 20-25°C durante 17 horas. Se enfría la mezcla a 10°C, se agregan 5 ml de ácido acético glacial y se evapora la mezcla a sequedad bajo presión reducida. Al residuo se le agregan 100 ml de agua y suficiente solución acuosa de hidróxido de potasio al 50 % como para llevar el pH de la mezcla a 10, y luego se extrae la mezcla con cloroformo. El extracto se seca y se evapora a sequedad y se obtiene así una mezcla de los racematos diastereoisómeros de 1,4-dibencil-2-alfa-hidroxi-etilpiperazina como un aceite, que se caracteriza como dipicrato, p.f. 216-219°C.
5. Una solución de 50,0 g de la mencionada 1,4-dibencil-2-alfa-hidroxi-etilpiperazina en 200 ml de tetracloruro de carbono se agrega por gota a una solución agitada de 48 g de cloruro de tionilo en 150 ml de tetracloruro de carbono que se mantiene a 0°C. La mezcla se calienta bajo reflujo durante una hora, luego se enfría a 0°C y se agregan 183 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 17,5N. Se filtra la mezcla y el sólido se lava con tetracloruro de carbono. Se separa la capa orgánica bifásica combinada de filtrado y lavados, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en petróleo ligero (p.e. 30-40°C) y se obtiene así una mezcla de racematos diastereoisómeros de 1,4-dibencil-2-alfa-cloroetilpiperazina, p.f. 64-66°C.
10. Se agrega por gotas una solución de 9,4 g de fenol en 100 ml de dimetilformamida a una suspensión agitada de
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

22 FEB



- 4,8 g de una dispersión de hidruro de sodio al 50 % en aceite mineral, en 100 ml de dimetilformamida. Cuando la reacción se completa se agrega una solución de 32,9 g de la mencionada 1,4-dibencil-2-alfa-cloroetilpiperazina en 200 ml
5. de dimetilformamida, y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 24 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca con carbonato de potasio y luego se evapora a sequedad.
10. El residuo se disuelve en petróleo ligero (p.e. 30-40 °C), se trata la solución con carbón vegetal y luego se filtra, evaporándose el filtrado hasta sequedad. Se obtiene así una mezcla de racematos diastereoisómeros de 1,4-dibencil-2-alfa-fenoxietilpiperazina como un aceite.
15. Se agrega una solución de 33,0 g de la mencionada 1,4-dibencil-2-alfa-fenoxietilpiperazina en 250 ml de acetona a una solución de 13,2 g de ácido oxálico anhidro en 100 ml de acetona. La solución se concentra a un pequeño volumen por evaporación bajo presión reducida y luego se filtra. El filtrado es ulteriormente concentrado y luego diluído con éter y nuevamente filtrado. El sólido total (37,0 g) así obtenido se disuelve en 385 ml de alcohol desnaturalizado templado, se deja enfriar la solución y se agregan 180 ml de éter. Se siembra la solución, se la mantiene a 20-25
20. °C durante 3 horas y luego se la filtra. Se obtiene así 19,5 g de un racemato diastereoisómero del mono-oxalato de 1,4-dibencil-2-alfa-fenoxietilpiperazina, p.f. 218 °C, con descomposición.
25. El filtrado de la cristalización final es concentrado y filtrado, y se obtienen así 14,2 g de una mezcla de race-
- 30.

22 FEB.



matos diastereoisómeros de oxalato de 1,4-dibencil-2-alfa-fenoxietilpiperazina, p.f. 125-140<sup>o</sup> C, con descomposición. El dipicrato de la mezcla de diastereoisómeros funde entre 150 y 203<sup>o</sup> C, con descomposición.

5. Ejemplo 10

Una mezcla de los racematos diastereoisómeros del oxalato de 1,4-dibencil-2-alfa-fenoxietilpiperazina es hidrogenada mediante un proceso similar a aquel descrito en el Ejemplo 9. La mezcla se filtra, se lava el sólido con agua fría y el filtrado y lavado combinados se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido se lava con acetona y suspende en metanol, se agrega una solución metanólica de hidróxido de potasio al 5 % hasta que el pH de la solución sea de 11-12. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora a sequedad y el residuo se extrae con petróleo ligero (p.e. 40-60<sup>o</sup> C). El extracto se evapora a sequedad y se obtiene así una mezcla de los racematos diastereoisómeros de 2-alfa-fenoxietilpiperazina, como un aceite.

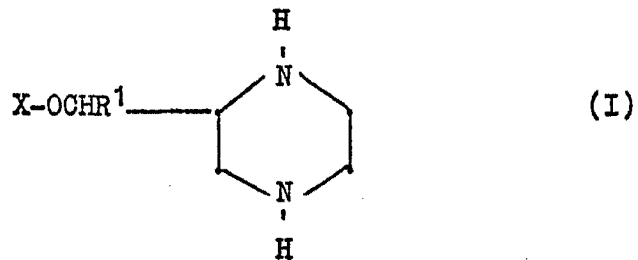
- N O T A -

20. 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 fecha 23 de febrero de 1968, bajo el número 89-18/68, 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

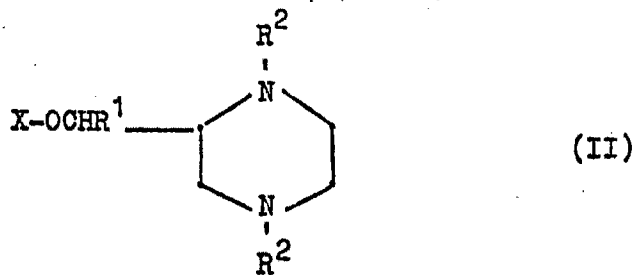


España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIPERAZINA"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados de piperazina", de fórmula:



5. en la que R<sup>1</sup> se elige entre hidrógeno y un radical alquilo y X es un radical arilo eventualmente sustituido, y sales de adición de ácido de dichos derivados, caracterizado porque comprende eliminar los radicales alfa-arilalquilo de un compuesto de fórmula:



10. en la que R<sup>1</sup> y X tienen los significados arriba expresados, y R<sup>2</sup> es un radical alfa-arilalquilo, con preferencia un radical bencilo, o de las sales de adición de ácido de dichos compuestos.

15. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los radicales alfa-arilalquilo se eliminan por hidrogenólisis.



- 232

5. 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque las condiciones de hidrogenólisis se establecen mediante hidrógeno y un catalizador de paladio, llevándose a cabo la hidrogenólisis en un diluyente o disolvente.
10. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los radicales alfa-arilalquilo se eliminan por interacción del material de partida con un cloroformato de alquilo o de arilo seguido de hidrólisis de los derivados alcóxi- ó ariloxicarbonilo correspondientes así obtenidos.
15. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el cloroformato se elige entre los de metilo, etilo y fenilo.
20. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 4 y 5, caracterizados porque la interacción con el cloroformato se lleva a cabo en benceno hirviente.
25. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado porque la hidrólisis se realiza en una solución elegida entre las alcohólicas, acuosas y acuo-alcohólicas de un hidróxido de metal alcalino.
- 8<sup>a</sup>.- "Procedimiento para la obtención de derivados de piperazina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 21 FEB. 1969

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED