

7-2020

2



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 318A.

SEC.		
G	ACIO	
CL.	e-07	A.61
S.	D	K

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación de 1-(o- ó bien p-trifluormetilfenil)piperazina.

====

Solicitante: BDH PHARMACEUTICALS LIMITED, entidad inglesa, residente en 16, Wheatfield Road, Edinburgh II, Escocia.

====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de compuestos orgánicos, mas particularmente para preparar piperazinas sustituidas.

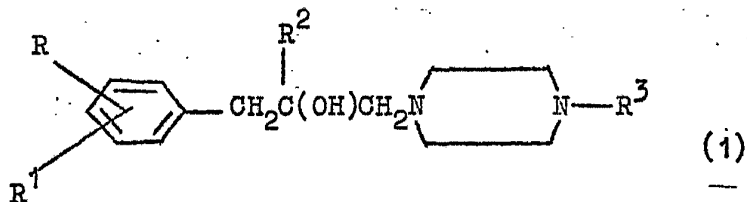
Constituye un objeto de esta invención el proporcionar derivados de piperazina que son de particu



lar valor como intermediarios y como drogas que actúan sobre el sistema nervioso central.

Nuestra solicitud copendiente No. 355.739 proporciona derivados de piperazina que tienen la fórmula general:

5.



10.

en la que R es hidrógeno o alcoxi (conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono en una cadena recta o ramificada), R¹ es alquilo, tanto de cadena recta como ramificada, que contiene hasta 10 átomos de carbono; alcoxi, tanto de cadena recta como ramificada, con hasta 10 átomos de carbono; cicloalquilo conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono; cicloalquiloxi conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono; cicloalquenil-1 conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono; fenilo, fenoxi o halógeno, R² es hidrógeno o metilo, R³ es 2-hidroxiciclohexilo, fenilo o fenilo mono-, di- ó trisustituido, o un nucleo 2-piridilo.

15.

20.

También es un objeto de la presente invención el proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de 1-[3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil]-4-(o-trifluormetilfenil)piperazina y 1-[3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxipropil]-4-(p-trifluormetilfenil)piperazina

25.

[fórmula I anterior en la que R es hidrógeno, R¹ es p-ciclohexilo, R² es hidrógeno y R³ es o- ó p-trifluormetilfenilo] o sus hidroclouros, empleando los intermediarios hidrocloruro de 1-(o-trifluormetilfenil)piperazina



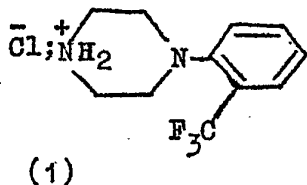
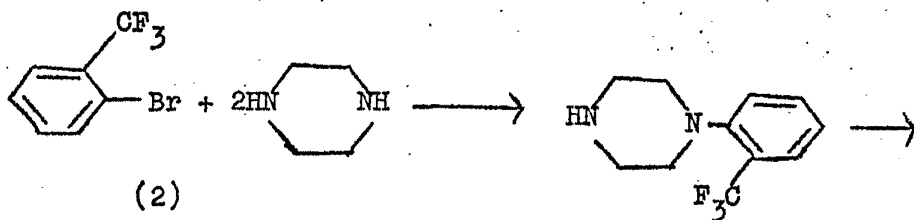
y 1-(p-trifluormetilfenil)piperazina.

5. De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de 1-(o-trifluormetilfenil)piperazina ó 1-(p-trifluormetilfenil)piperazina, que comprende reaccionar el bromo-o-cloro-benzotrifluoruro apropiado con un exceso de piperazina, en una solución en dimetilsulfóxido, con o sin la adición de un carbonato de metal alcalino.

10. La 1-(o-trifluormetilfenil)piperazina ó 1-(p-trifluormetilfenil)piperazina resultante, puede hacerse reaccionar entonces con 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol y una base, de acuerdo con el procedimiento descrito en nuestra solicitud copendiente No. 355.739.

15. De la forma descrita mas adelante en los ejemplos 1 y 2, nosotros hemos preparado:

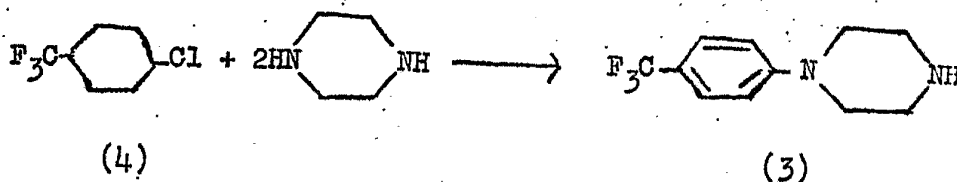
20. (a) Hidrocloruro de 1-(o-trifluormetilfenil)piperazina (I) por reacción de o-bromobenzotrifluoruro (2) con un exceso de piperazina anhidra, en una solución en dimetilsulfóxido, en presencia de carbonato sódico, seguido por la conversión de la base resultante en un hidrocloruro.





y,

(b) 1-(p-trifluorometilfenil)piperazina (3) por reacción de p-clorobenzotrifluoruro (4) con un exceso de piperazina anhidra, en una solución en dimetilsulfóxido.



5. Los productos de los ejemplos 1 y 2 siguientes han demostrado una actividad como depresivos del sistema nervioso central como se indica a continuación:

EJEMPLO 1

10. Hidrocloruro de 1- γ -3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil-4-(o-trifluorometilfenil)piperazina.

1/33 x cloropromazina en el ensayo de rabia en el ratón.

1/2 x aspirina en el ensayo de retorcimiento por dolor del ratón.

15. Activo en el ensayo de antianfetamina.

EJEMPLO 2

20. Hidrocloruro de 1- γ -3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil-4-(p-trifluorometilfenil)piperazina.

1/13 x morfina en el ensayo de pinchazos en el rabo.

20. 2 x cloropromazina en el ensayo de rabia en el ratón.

1/6 x morfina en el ensayo en placa caliente.

7 x aspirina en el ensayo de retorcimiento por dolor del ratón.

25. Activo en el ensayo de antianfetamina.

- 5 - 379920²



A continuación se muestra una descripción, a modo de ejemplo, de métodos para llevar a cabo la invención.

EJEMPLO I

5. Hidrocloruro de 1- γ -3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-propil- γ -4-(o-trifluorometilfenil)piperazina.

(a) Hidrocloruro de 1-(o-trifluorometilfenil)piperazina.

Una mezcla de piperazina anhidra (101,5 g) y o-bromobenzotrifluoruro (88,5 g) se disolvió en dimetilsulfóxido (300 ml), añadiéndose a continuación carbonato sódico anhidro (21,1 g) y calentándose la mezcla a la temperatura de reflujo durante 60 horas. A continuación se enfrió la mezcla y se vertió en una solución saturada de cloruro sódico (2 litros). La base se extractó con 4 porciones de 250 ml de éter y los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico. El extracto etereo se agitó con ácido clorhídrico 4N (300 ml) y se recogieron los sólidos (29 g, p.f. 219-222°C). La concentración de la capa ácida a presión reducida rindió otra cosecha de cristales (21,2 g, p.f. 214-220°C). Los sólidos combinados se cristalizaron en una mezcla de etanol y éter para rendir el producto puro, p.f. 227-228°C.

15. (b) Hidrocloruro de 1- γ -3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-propil- γ -4-(o-trifluorometilfenil)piperazina.

Una mezcla de monohidrocloruro de 1-(o-trifluorometilfenil)piperazina (10,7 g) y 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol (10,1 g) en etanol (180 ml), se trató con una solución de hidróxido potásico al 85 % (6,6 g) en metanol (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. A continuación se enfrió, se vertió en agua y la base se extractó con cloroformo. El extracto cloroformico



- se lavó con agua y se evaporó hasta sequedad. El sólido residual se agitó con una solución de cloruro de hidrógeno (1,6 g) en etanol (20 ml). La dilución con éter suministró el producto cristalino (12,2 g) que tenía un p. f. de 203-205°C, después de la recrystalización en una mezcla de etanol y éter.
- 5.

EJEMPLO II

Hidrocioruro de 1- γ -3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-
propil γ -4-(p-trifluormetilfenil)piperazina.

10. (a) 1-(p-trifluormetilfenil)piperazina.

Una mezcla de piperazina anhidra (118,2 g) y p-clorobenzotrifluoruro (90,25 g), se disolvió en dimetilsulfóxido (400 ml) y la solución se hirvió bajo reflujo durante 36 horas. A continuación se enfrió, se vertió en agua (1 litro) y la base se extractó con éter. El extracto etereo se secó con sulfato sódico anhidro, se hirvió con carbón vegetal, se filtró y el éter se separó por ebullición. El sólido residual (48,4 g) tenía un p.f. de 180-182°C después de la cristalización en etanol.

15.

20. (b) Hidrocioruro de 1- γ -3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-
propil γ -4-(p-trifluormetilfenil)piperazina.

Una solución de 1-(p-trifluormetilfenil)piperazina (9,2 g) en 1,2-dicloroetano (150 ml), se añadió a una solución de 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol (15,2 g) en el mismo disolvente y la solución se trató con una solución de hidróxido potásico al 85 % (4,2 g) en metanol (50 ml). La mezcla se calentó entonces a reflujo durante 10 horas, se enfrió, se filtró para separar el cloruro potásico y el disolvente se destiló a presión reducida.

25.

30. El aceite residual se trató con un ligero exceso de cloru



ro de hidrógeno etanólico para rendir un aceite que solidificó tras trituración con éter. El sólido (5,76 g) se cristalizó en una mezcla de tolueno y ligroina para dar el producto, p.f. 208-209°C.

5.

- NOTA -

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

10.

se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 22 de mayo de 1969, nº 26124/69, que fué completada el 6 de mayo de 1970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios

15.

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 1-(o- ó bien p-trifluormetilfenil)piperazina; caracteri-

20.

zándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 1-(o- ó bien p-trifluormetilfenil)piperazina, caracterizado porque comprende hacer reaccionar el bromo- ó cloro-benzotrifluoruro apropiado con un exceso de piperazina, en una solución en dimetilsulfóxido, con o sin la adición de un carbonato de metal alcalino.

25.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la 1-(o- ó bien p-trifluormetilfenil)piperazina resultante, se hace reaccionar luego con 1-cloro-3-(p-ciclohexilfenil)propan-2-ol y una base, para obtener

30.



1- \int 3-(p-ciclohexilfenil)-2-hidroxiopropil \int -4-(o- ó bien p-trifluormetilfenil)piperazina.

5. 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la base es hidróxido potásico o carbonato sódico.

4^a.- Procedimiento para la preparación de 1-(o- ó bien p-trifluormetilfenil)piperazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

22 MAY. 1970

BDH PHARMACEUTICALS LIMITED

L. GOMEZ ACEBO Y MORA
Firmado: F. Hernández