

403486

403486

12 JUL.



403486

P.- 51.131

3.01.2 OA/6124-805

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de AKZO N.V.

Int. Cl. 2: <u>CO7D</u>

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPERAZINA"

(Clase Internacional CO7d)

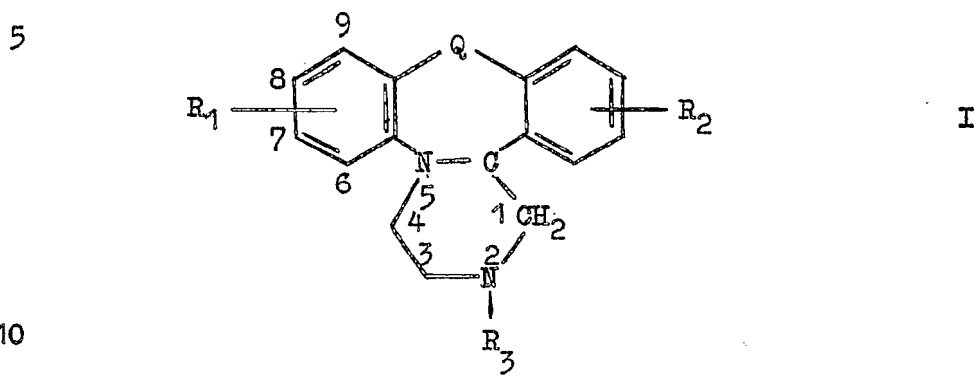
=====

30.6.72.



403486

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de piperazina de fórmula general:



en la que R_1 y R_2 representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, un grupo aciloxi, un grupo alcoholo o alcoxi inferior, o un grupo trifluorometilo; R_3 representa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o aralcoholo; y Q representa un enlace sencillo, azufre u oxígeno, un grupo metileno, etileno o vinileno, o el grupo >N-R , en el que R es un grupo alcoholo inferior, así como también sus sales por adición de ácido y sus sales de amonio cuaternario.

15

Los derivados de piperazina anteriores son conocidos de las Memorias Descriptivas de las Patentes Holandesas 129434 y 6709520. Son sustancias valiosas biológicamente activas.

20

Dichos derivados de piperazina se preparaban preferiblemente mediante una síntesis en dos etapas,

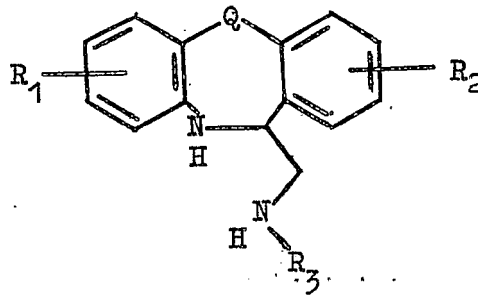
25
30.6.72.

403486



utilizando como material de partida un compuesto de fórmula general.:

5



II

10

en la que R_1 , R_2 , R_3 y Q tienen los mismos significados anteriores.

15

La primera etapa de esta síntesis consistía en condensar el producto de partida según la fórmula II con un mono- o di-ceto-compuesto tal como oxalato de dietilo o cloruro de monocloro-acetilo. En la segunda etapa el derivado de ceto-piperazina resultante se reducía al compuesto deseado según la fórmula I, preferiblemente por medio de diborano.

20

La síntesis anterior tiene cierto número de desventajas. En primer lugar el diborano requerido en la reducción es muy venenoso e inflamable espontáneamente, debido a lo cual este procedimiento no puede aplicarse a escala industrial sin tomar grandes precauciones. En segundo lugar la reacción de condensación es una reacción fuertemente exotérmica, lo que también requiere medidas

25

30.6.72.



403486

extraordinarias al objeto de mantener bajo control la reac-
ción.

5 Por tanto se intentó encontrar un método
que no ocasionara estas dificultades. Así pues, por ejem-
plo, se intentó preparar los compuestos según la fórmula
I en una etapa mediante una reacción de condensación del
producto de partida según la fórmula II con un 1,2-dihaloe-
tano. Esta reacción de condensación se llevó a cabo con can-
tidades casi equimolares de los componentes de la reacción,
10 en los disolventes habituales, tales como benceno y tolue-
no. Sin embargo, se apreció que el producto final deseado
según la fórmula I sólo podía obtenerse en cantidades muy
pequeñas. Principalmente se formaron diversos compuestos
no identificados.

15 Sorprendentemente se ha encontrado ahora,
que la reacción de condensación directa anterior entre
una sustancia de fórmula general II y 1,2-dihaloetano con
duce a rendimientos inesperadamente elevados del producto
final deseado I, se dicha condensación se lleva a cabo en
20 presencia de un disolvente aprótico adecuado con un valor
de E_T superior a 40.

Como ya se ha indicado, este nuevo método
conduce a los derivados de piperazina I deseados en una
sola etapa, lo que significa una gran ventaja económica.
25 Además, el presente método es también más adecuado para
30.6.72.

403486



producción a gran escala que los métodos aplicados o sugeridos hasta ahora.

5 El valor de E_{π} mencionado anteriormente, es una medida patrón de la polaridad de disolventes. Para una aclaración adicional y para tablas en las que se indican los valores de E_{π} de un gran número de disolventes, se hace referencia, por ejemplo, a :

10 Kosower, J.A.C.S., 80, 3253 (1958);
Dimroth y otros, Liebigs Ann. Chem. 661, 1, (1963);
Dimroth y otros, id. 669, 95 (1963); Dimroth y otros,
Z.Analyt. Chem. 215, 344 (1966); Reichardt Fortschr.
Chem. Forsch. 11, 1, (1968), o Kosower, An introduction
y Physical Organic Chemistry, Wiley, Nueva York (1968).

15 La nueva reacción de condensación anterior puede llevarse a cabo del modo más sencillo disolviendo las correspondientes diaminas según la fórmula general II en un 1,2-dihaloetano, por ejemplo dicloroetano ($E_{\pi} = 41,9$) o dibromoetano ($E_{\pi} = 42,0$), sin utilizar ningún otro disolvente. Es evidente que en esta reacción de
20 condensación, en que el 1,2-dihaloetano se utiliza no sólo como reactivo sino también como disolvente, hay un gran exceso molar del dihaloetano empleado respecto a la cantidad de la diamina.

25 Sin embargo, es posible también llevar a cabo la reacción de condensación según la invención en
30.6.72.



403486

presencia de otro disolvente aprótico adecuado que tenga un valor de E_T superior a 40. En la última reacción de condensación bastarán cantidades equimolares de los componentes de la reacción, a saber, la diamina según la fórmula II y el 1,2-dihaloetano, aun cuando ha de preferirse utilizar un pequeño exceso molar, por ejemplo de 1,5 - 2 veces, de 1,2-dihaloetano.

Por otro disolvente aprótico adecuado se entiende un disolvente que no puede reaccionar con ninguno de los componentes de la reacción que participan en la reacción de condensación. Por consiguiente, no son adecuados disolventes tales como, por ejemplo, anilina ($E_T = 44,3$), acetona ($E_T = 42,2$) y metiletilcetona ($E_T = 41,3$). Los disolventes capaces de liberar uno o más protones, por ejemplo ácido acético ($E_T = 51,2$), o alcoholes tales como metanol ($E_T = 55,5$) o etanol ($E_T = 51,9$) son inadecuados debido a que afectan adversamente a la reactividad de los componentes de la reacción.

Por consiguiente, los disolventes adecuados son sólo disolventes apróticos que tienen un valor de E_T superior a 40, tales como acetonitrilo ($E_T = 46,0$), dimetilsulfóxido ($E_T = 45,0$), dimetilformamida ($E_T = 43,8$) o hexametapol ($E_T = 40,9$).

La temperatura a que se lleva a cabo la reacción de condensación según la invención no es crítica. Sin

25
30.6.72.

12 JUL. 1972



403486

embargo, la reacción se desarrolla de la mejor manera a temperatura elevada, preferiblemente a 70 - 140°C, dependiendo del punto de ebullición del disolvente o sistema disolvente utilizado.

5 De los compuestos de 1,2-dihaloetano utilizados en la presente invención el 1,2-dibromoetano y en menor grado el 1-bromo-2-cloroetano se prefieren a los otros compuestos de 1,2-dihaloetano, teniendo en cuenta su mayor reactividad.

10 Durante la reacción de condensación según la invención se forma haluro de hidrógeno. Este haluro de hidrógeno es capaz de formar sales por adición con el producto de partida según la fórmula II y con el producto final según la fórmula I. De esta manera puede disminuir la reactividad del producto de partida II, lo que es indeseable. Por tanto, es aconsejable añadir a la mezcla de reacción un compuesto capaz de retirar el haluro de hidrógeno formado. Para este propósito pueden utilizarse, por ejemplo, piridina o aminas terciarias tales como la trietilamina.

20

La sustancia de partida II posee un átomo de carbono que tiene poder rotatorio. Si se emplea la forma II ópticamente activa (forma + o -), la reacción de condensación anterior conduce directamente al derivado de piperacina ópticamente activo.

25

30.6.72.

403486

12 JUL.



Los ejemplos siguientes ilustran el método según la presente invención.

Ejemplo I

5 Se disuelven cinco gramos de 6-metilamino-
metil-5,6-dihidro-morfantridina en 25 ml de 1,2-dibromoeta-
no, después de lo cual se añaden a esta solución 7 ml de
trietilamina. Después se calienta la mezcla durante 90 mi-
nutos a 100°C, a continuación se destila el exceso de
1,2-dibromoetano, y se recoge el residuo en 100 ml de ben-
10 ceno y 60 ml de amoníaco 2N. Se agita la mezcla, después
de lo cual se separan la capa acuosa y la capa bencénica.
La fracción bencénica se seca sobre sulfato sódico anhi-
dro, después de lo cual se destila el disolvente. El
aceite restante se convierte en el monoclóridato con una
15 solución alcohólica de HCl, de la manera habitual.

El rendimiento de clorhidrato de 2(N)-metil-
-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirazino (1,2-f)morfantridina es
de 77% aproximadamente.

Punto de fusión 256 - 266°C (con descomposición).

20

Ejemplo II

Preparación de clorhidrato de 2-metil-1,2,
3,4,10,14b-hexahidro-pirazino(1,2-f)morfantridina median-
te el procedimiento del ejemplo I y a base de los datos
dados en la tabla que figura a continuación, usando la co-
25 rrespondiente diamina según la fórmula II, como material
de partida.

30.6.72.

403486



Diamina g	Dibromo- etano. ml	DMSO ml	DMF ml	Tolueno ml	Metanol ml	TEA ml	Temp. °C	Rendimiento %
A. 0,5	25	-	-	-	-	0,7	100	75
B. 1,0	0,5	25	-	-	-	1,5	100	66
C. 0,5	0,5	-	25	-	-	1,5	125	62
D. 2	0,8	-	-	25	-	3,0	110	6
E. 2	0,8	-	-	-	25	3,0	65	4

Tiempo de reacción : 90 minutos

DMSO = Dimetilsulfóxido

TEA = Trietilamina

DMF = Dimetilformamida

30.6.72.

! 9 !



403486

Ejemplo III

Preparación de clorhidrato de 2-metil-1,3,4,13b-tetrahidro-2H-pirazino(1,2 f)fenantridina mediante el procedimiento del ejemplo I y a base de los datos dados en la tabla que figura a continuación, usando la correspondiente diamina según la fórmula II, como material de partida.

Punto de fusión encontrado: 235 - 240°C (con descomposición).

403486



Diamina II S	Dibromo- etano ml	DMSO ml	DMF ml	TEA ml	Temp. °C	Tiempo de reacción min.	Rendimiento %
A.	25	-	-	1,2	100	90	70
B.	0,86	50	-	2,3	100	120	52
C.	1,5	-	40	2,3	100	120	56

30.6.72.

403486



Ejemplo IV

Preparación de clorhidrato de 2-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino(1,2 d) dibenzo-(b, f) (1,4)-oxazepina mediante el procedimiento del Ejemplo I y a base de los datos dados en la tabla que figura a continuación, usando la correspondiente diamina según la fórmula II, como material de partida.

Punto de fusión encontrado: 270 - 273°C.

Diamina II g	Dibromoetano ml	TEA ml	Temp. °C	Tiempo de reacción min.	Rendimiento %
2	40	2,3	130	90	74
2	40	2,3	100	120	65
2	40	2,3	50	150	48
0,5	50	0,6	100	45	58

Ejemplo V

Preparación de maleato de 2,7-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino(1,2d)dibenzo-(b,f) (1,4)-oxazepina mediante el procedimiento del ejemplo I y a base de los datos dados en la tabla que figura a continuación, usando la correspondiente diamina según la fórmula II, como material de partida.

Punto de fusión encontrado: 229 - 232°C.

403486



5

Diamina II g	Dibromo- etano ml	TEA ml	Piridina ml	Temp. °C	Rendimien- to %
2	100	4	-	90	66
1	100	-	1,3	100	70
20	600	40	-	100	51

Tiempo de reacción: 120 minutos.

Ejemplo VI

10

Preparación de maleato de 2,13-dimetil-
-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino(1,2d)dibenzo-(b,f)
(1,4)-oxazepina mediante el procedimiento del ejemplo I
y a base de los datos dados en la tabla que figura segui-
damente, usando la correspondiente diamina según la fórmu-
la II, como material de partida.

15

Punto de fusión encontrado: 165 - 166°C

20

Diamina II g	Dibromo- etano ml	TEA ml	Temp. °C	Tiempo de reacción min.	Rendimien- to %
1,5	100	3	100	120	36

El método conocido (condensación seguida
de reducción con diborano) proporciona menos de 10% del
producto final.

25

30.6.72..

403486

12 JUL. 1972



Ejemplo VII

Preparación de maleato de 8-cloro-2-metil-
-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirazino(1,2 f)morfantridina me
diante el procedimiento del ejemplo I a base de los datos
5 dados en la tabla que figura seguidamente.

Punto de fusión encontrado : 182 - 185°C.

10

Diamina II g	Dibromo- etano ml	TEA ml	Temp. °C	Tiempo de reacción min.	Rendimien to %
2	50	3	110	90	65

Ejemplo VIII

15

Preparación de maleato de 8-metoxi-2-metil-
-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirazino (1,2 f)morfantridina a
base de los datos dados en la tabla que figura seguidamen
te.

Punto de fusión encontrado : 198 - 200°C.

20

Diamina II g	Dibromo- etano ml	TEA ml	Temp. °C	Tiempo de reacción. min.	Rendi- miento %
2	25	3	100	90	72

Ejemplo IX

25
30.6.72.

Preparación de clorhidrato de 2-metil-1,2,

403486 12 III.



3,4,10,14b-hexahidro-pirazino-morfantridina mediante el procedimiento del ejemplo I y a base de los datos dados en la tabla que figura seguidamente, usando la diamina correspondiente según la fórmula II como material de partida.

5

Diamina II g	Dicloro- etano ml	1-cloro-2- bromoetano ml	TEA ml	Temp. °C	Rendi- miento %
2	25	-	3	83	28
2	-	25	3	100	69

10

Tiempo de reacción : 90 minutos.

15

Ejemplo X

Preparación de clorhidrato de 2,10-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirazino (1,2-d) dibenzo-(b,f) (1,4)-diazepina mediante el procedimiento del ejemplo I y a base de los datos dados seguidamente, usando la correspondiente diamina II como producto de partida.

20

Punto de fusión : 215 - 217°C.

Diamina II g	Dibromo- etano ml	TEA ml	Temp. °C	Tiempo de reacción min.	Rendi- miento %
0,5	30	0,6	100	45	56

25

30.6.72.

403486



Ejemplo XI

Preparación de clorhidrato de 13-cloro-2-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirazino(1,2-d) dibenzo-
5 --(b,f)(1,4)-tiazepina mediante el procedimiento del ejemplo I y a base de los datos dados en la tabla que figura seguidamente, usando la correspondiente diamina según la fórmula II como producto de partida.
Punto de fusión : 284°C (con descomposición).

10

Diamina II g	Dibromocetano ml	TEA ml	Temp. °C	Tiempo de reacción min.	Rendimiento %
4	100	4	100	60	75

15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 4 de Junio de 1971, bajo el Nº 7107667, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

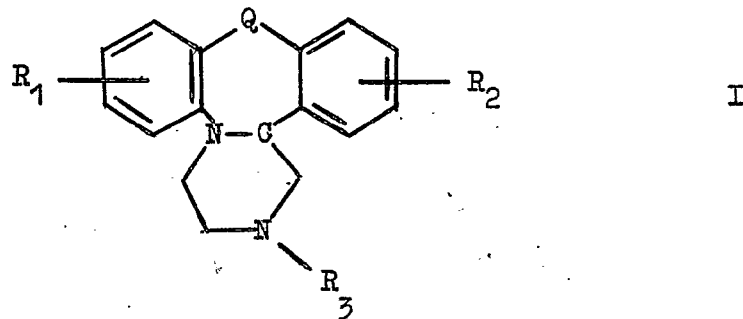
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa
20
30.6.72.



12.11.72
403486

tente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de piperazina de fórmula general:



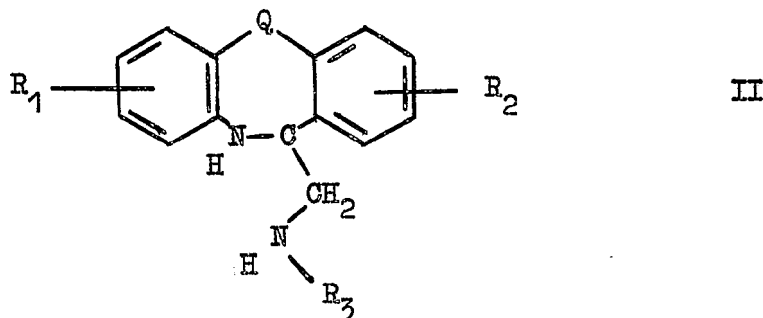
5 en la que R_1 y R_2 representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, un grupo aciloxi, un grupo alcoholilo o alcoxi inferior, o un grupo trifluorometilo; R_3 representa hidrógeno, un grupo alcoholilo inferior o aralcoholilo; y Q representa un enlace sencillo, azufre u oxígeno, un grupo metileno, etileno o vinileno, o el grupo >N-R , en el que R es un grupo alcoholilo inferior, así como también sus sales por adición de ácido y sus sales de amonio cuaternario, caracterizado porque se condensa una diamina de fórmula general:

10

30.6.72.

mle

403486



5 en la que R_1 , R_2 , R_3 y Q tienen los mismos significados anteriores, con 1,2-dihaloetano en presencia de un disolvente aprótico adecuado que tiene un valor de E_T superior a 40, seguido, si se desea, por conversión del compuesto así obtenido en una sal por adición de ácido o una sal de amonio cuaternario.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el 1,2-dihaloetano se utiliza como reactivo y como disolvente simultáneamente.

10 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la diamina (II) se hace reaccionar con una cantidad equimolar o con un pequeño exceso molar de 1,2-dihaloetano en presencia de dimetilsulfóxido o dimetilformamida.

15 4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como 1,2-dihaloetano se utiliza el 1,2-dibromoetano.

18
30.6.72.

5.- Un procedimiento según cualquiera de

403486

12 JUL



las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se añade a la mezcla de reacción un compuesto, el cual retira el haluro de hidrógeno formado durante dicha reacción de condensación.

5

6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como dicho compuesto se utiliza trietilamina o piridina.

7.- Procedimiento para la preparación de derivados de piperazina.

10

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 12 JUL. 1972

P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

mle

G.D.S.
30.6.72.