



Nº 411.147

411147

Int. Cl.² C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: CRC COMPAGNIA DI RICERCA CHIMICA, S.A.

RESIDENCIA: Via Motta 18 CHIASSO (Suiza)

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE

DERIVADOS DE LA PIPERACINA

Prioridad: Patente suiza n.º 1420/72 del 1-2-72

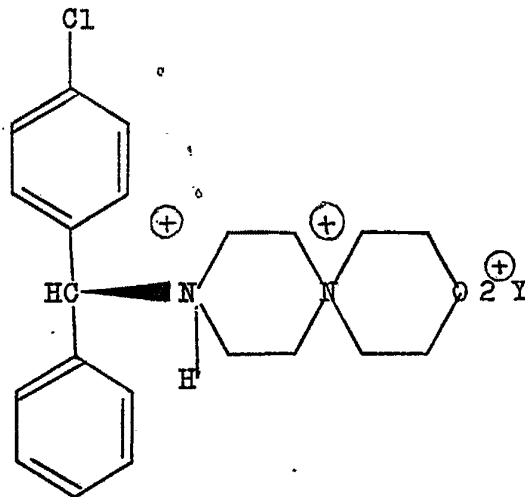
411147



1

El presente procedimiento se refiere a la obtención de compuestos de la fórmula general

5



10

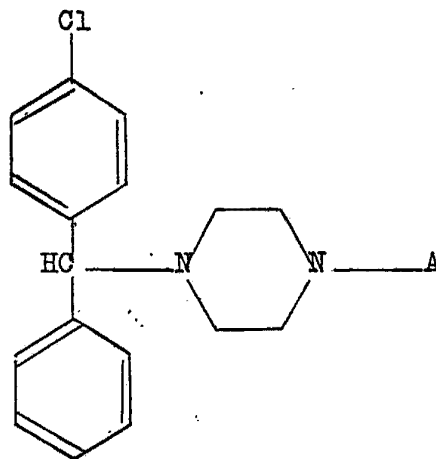
(I)

15

en la que Y significa un átomo de halógeno, SO_3H^- , SO_4^{--} u otro anión.

Compuestos de la fórmula general I se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula general

20



25

(II)

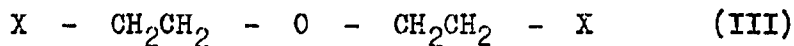
30

en la que A representa un átomo de hidrógeno o bien un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, mediante una reacción con compuestos

411147



1 de la fórmula general



representando X un átomo de halógeno, a saber, en el caso de que en la fórmula II se obtengan A = H.

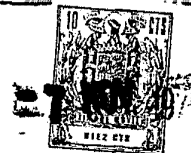
5 Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula general II, incluso siendo A = $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, a saber, mediante halogenación de grupos hidroxilos con un agente halogenador, preferentemente con cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo.

10 Mediante halogenación se obtienen primeramente los compuestos de la fórmula general II, siendo A = $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ Hal, en forma de hidrohalogenuros. Neutralizando los hidrohalogenuros se obtienen las bases libres, que se ciclizan en los compuestos de la fórmula general I. La ciclización se efectúa en un disolvente inerte y en presencia de los
15 ácidos anhídros (con preferencia en etanol saturado con cloruro de hidrógeno, o en presencia de ácido fórmico anhidro). Sales con ácidos inorgánicos u orgánicos de compuestos de la fórmula general I se obtienen disolviendo simplemente la base
20 pura (presente por lo general en forma de aceite), los compuestos de la fórmula general I, en un disolvente inerte (con preferencia etanol), que previamente ha sido saturado con ácido, mediante introducción de HCl gaseoso o HBr gaseoso, o bien de una cantidad equivalente de un ácido orgánico
25 anhidro.

Además se pueden obtener las sales mediante el simple cambio del anión Y por otro anión. Este cambio se lleva a cabo también en un disolvente inerte o en agua, en presencia de una sal del otro anión.

30 Así, por ejemplo, el compuesto en que Y = J, puede ser

411147



1 obtenido a partir del compuesto de la fórmula general I en el que sea Y = Cl ó Br, mediante el cambio del átomo de cloro o de bromo por yodo con ayuda de yoduro potásico, en un disolvente inerte.

5 Los compuestos de la fórmula general I y sus sales son compuestos nuevos, no descritos hasta ahora, que muestran una buena acción citostática, anticancerosa y tranquilizante.

10 Su toxicidad es muy pequeña en comparación con los citostáticos y remedios anticancerosos conocidos hasta ahora. Así, por ejemplo, la toxicidad "per os" para

X = Cl es de LD₅₀ = 315,5 mg/kg, para

X = Br es de LD₅₀ = 308,5 mg/kg, y para

X = J es de LD₅₀ = 276,7 mg/kg.

15 Administrados por vía intraperitoneal en dosis de 1 a 2 mg/kg, mostraron un buen efecto inhibitor en el hepatoma "AH 130" del carcinoma de Walker, en el carcinoma de Erlich, en el "sarcoma 180" y en el mieloma de Oberling-Guerin-Guerin (OGG), provocados artificialmente en ratones.

20 En un experimento paralelo, los compuestos de la fórmula general I actuaron además sustancialmente prolongando la vida de animales afectados de un tumor. Los experimentos se llevaron a cabo con ratones albinos de un peso de 120 hasta 240 g.

25 No fueron observadas alteraciones histológicas en el epitelio intestinal, ni tampoco alteración alguna en los testículos.

30 Los compuestos de la fórmula general I se administraron a los animales por vía intraperitoneal 5 días después del trasplante del tumor.



411147

1 En el hepatoma "Yoshido-AH-130" y el carcinoma de Walker desapareció el tumor totalmente, en el caso de producirse un contacto directo de las sustancias con las células tumorales.

5 Para hacer el invento mejor comprensible, se describen a continuación ejemplos, pero que en modo alguno limitan el invento.

Ejemplo 1:

10 80 g de una solución al 40 % de 1-(p-clorobenzhidril)-4-piperacina en m-xilol (32 g de $C_{17}H_{19}ClN_2$ -peso molecular 282,780 o 0,113 moles), y 355 ml de 2,2'-dicloro-dietiléter (440 g = 3,08 moles de $C_4H_8Cl_2O$ -peso molecular 143,022, exceso: 27 x) se mezclan en un matraz y se calientan a reflujo. Al cabo de 13 horas se aspira el precipitado de N'-(4'-clorobenzhidril)-N⁴-espiromorfolinopiperacinocloruro-hidroclouro, y se lava con éter.

15 La recristalización se lleva a cabo desde una mezcla acuosa de etanol y éter. Se obtienen 35,2 g (72 %) de N'-(4'-clorobenzhidril)-N⁴-espiromorfolinopiperacinocloruro-hidroclouro, con un punto de fusión de 282 a 285° C.

20 Análisis: $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O$ peso molecular 429,834
calculado: 58,58 % de C, 6,33 % de H, 6,52 % de N
hallado: 58,42 % de C, 6,36 % de H, 6,40 % de N
Punto de fusión: 286 a 288° C.

25 Espectro I.R. (KBr) 2940 (-CH₂-), 2440 (-NH⁺),
1600 (fenilo), 1450 (-CH₂-), 1250 (C-O-C) cm⁻¹.

Ejemplo 2:

30 Si se trabaja de la misma manera que ha sido descrita en el ejemplo 1, pero empleando en lugar del 2,2'-dicloro-dietiléter el 2,2'-dibromodietiléter, se obtiene con un rendimiento del 90 % N'-(4-clorobenzhidril)-N⁴-espiromorfolino-

411147-7



1 piperacinobromuro-hidrobromuro, con un punto de fusión de 268 a 270° C (desde etanol-éter).

Análisis: $C_{21}H_{27}Br_2ClN_2O$ peso molecular 518,731

calculado: 48,63 % de C, 5,24 % de H, 5,40 % de N

5 hallado: 48,75 % de C, 5,46 % de H, 5,25 % de N.

Ejemplo 3:

Se trabaja de la manera que ha sido descrita en el ejemplo 1, si bien los cristales precipitados después de calentar se disuelven en NaOH al 10 %, y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secan, se expulsa el cloroformo mediante destilación, y el aceite restante se vierte en 600 ml de etanol, saturado con cloruro de hidrógeno. Al cabo de algún tiempo precipitan cristales de N'-(4'-clorobenzhidril)-N⁴-espiromorfolinopiperacinocloruro-hidrocloruro.

Rendimiento: 70 %; punto de fusión: 285 a 286° C.

Ejemplo 4:

2,58 g de N'-(4'-clorobenzhidril)-N⁴-espiromorfolino-piperacinocloruro-hidrocloruro ($C_{21}H_{27}Cl_3N_2O$, peso molecular 429,834, es decir, 6 milimoles) se disuelven en agua destilada y se neutraliza con K_2CO_3 . El agua se evapora hasta la desecación, se agregan 150 ml de acetona y 1,99 g de KJ (peso molecular 166,02 = 12 milimoles), y se agita 5,5 horas a reflujo. El precipitado (2,9 g) se aspira, y el filtrado de acetona se concentra a un volumen pequeño. El sedimento precipitado se vuelve a aspirar (1,5 g). Los precipitados se suspenden juntos en agua fría, para disolver el KCl producido y el exceso de KJ. El resto se filtra, se seca y proporciona 2,9 g (100 %) de N'-(4'-clorobenzhidril)-N⁴-espiromorfolinopipericinoyoduro. Punto de fusión: 276 a 278° C. Re-

411147 7



1 cristalizado desde etanol caliente, el punto de fusión asciende a 279 a 280,5° C.

Análisis: $C_{21}H_{26}N_2O$ peso molecular 484,801

calculado: 52,03 % de C, 5,41 % de H, 5,78 % de N

5 hallado: 52,32 % de C, 5,62 % de H, 5,52 % de N

Punto de fusión : 279 a 280° C.

Espectro I.R. (KBr) 2980 (-CH₂-), 1600 (fenilo),

1485 (-CH₂-), 1120 y 1085 (C-O-C) cm⁻¹.

Ejemplo 5:

10 3,0 g de 1-(p-clorobenzhidril)-4-/2-2-(2-hidroxietyl)-
piperacinohidrocloruro ($C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_2$, peso molecular
411,385, 7.3 milimoles) se disuelven en un matraz en 30 ml
de nitrometano caliente (CH₃NO₂, punto de ebullición 99 a
101° C, $d_4^{20} = 1.134$). Bajo refrigeración al baño de hielo
15 se agrega a gotas una mezcla de CH₃NO₂ (7,5 ml) y tribromu-
ro de fósforo (PBr₃ 2,5 ml $d_4^{18} = 2,852$, peso molecular
270,72, 7,1 g = 26,3 milimoles, exceso 12 x). Después de
agitar 24 horas a temperatura ambiente, se destruye con agua
el exceso de tribromuro de fósforo. La mezcla se neutraliza
20 con NaHCO₃ y acetato sódico. La capa de nitrometano y la de
agua se separan. La capa acuosa se extrae de nuevo con ni-
trometano dos veces. Los extractos de nitrometano se unen y
se secan con sulfato sódico (calcinado). El nitrometano se
expulsa mediante destilación. El resto es el producto ama-
25 rillo (2,3 g, 72 %) con un punto de fusión de 244 a 247° C.
Mediante recristalización desde etanol-éter (1 : 2) se ob-
tienen 1,46 g de N¹-(4-clorobenzhidril)-N⁴-espiromorfolino-
piperacino bromuro; punto de fusión: 248 a 251° C.

Análisis: $C_{21}H_{26}BrClN_2O$ peso molecular 437.813

30 calculado: 57,62 % de C, 5,98 % de H, 5,40 % de N

411147



1

hallado: 57,74 % de C, 6,02 % de H, 6,38 % de N
punto de fusión: 253 a 256° C.

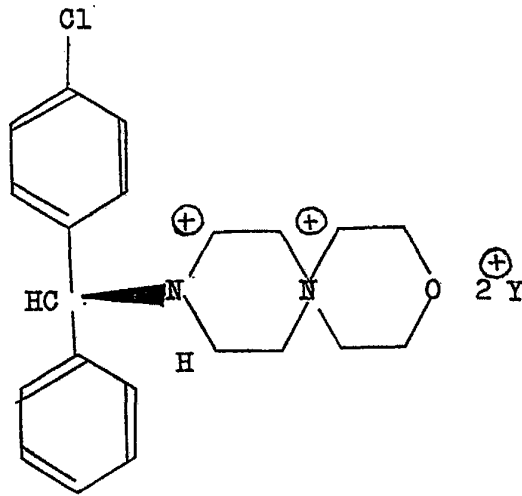
En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes

5

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la obtención de derivados
de la piperacina de fórmula general

10



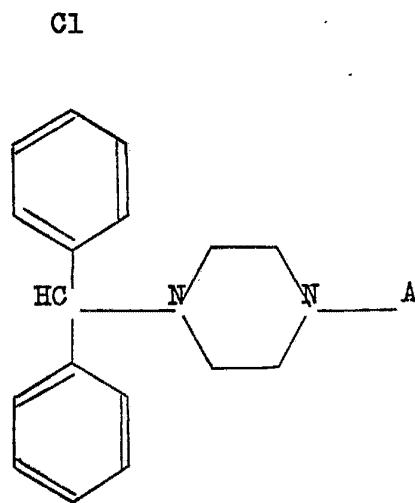
15

(I)

20

en la que Y significa un átomo de halógeno, SO_3H^- , SO_4^{--} u
otro anión, caracterizado porque un compuesto de la fórmula
general

25



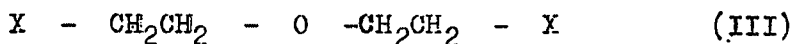
30

(II)

411147-7



1 en la que A representa un átomo de hidrógeno o bien un grupo
-CH₂CH₂OCH₂CH₂OH-, se hace reaccionar con un compuesto de la
fórmula general



5 representando X un átomo de halógeno, siempre que en la fórmula II sea A = H, o porque un compuesto de la fórmula general II, en la que A signifique -CH₂CH₂OCH₂CH₂OH, se hace reaccionar con un agente halogenante, y el hidrohalegeno obtenido del compuesto de la fórmula general II, en la que A significa -CH₂CH₂OCH₂CH₂Hal, se neutraliza y se cicliza en un disolvente inerte, en presencia de ácido anhídrico.

10 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I se transforman en las sales correspondientes, disolviendo para ello la base amónica libre en un disolvente inerte y agregando ácido anhídrico, con preferencia un ácido halógeno o ácido fórmico.

15 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula I son transformados de una sal en otra, mediante otro anión.

20 4. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general I, en la que es X = J, se obtiene a partir de compuestos de la fórmula general I, en la que es X = Cl ó Br, cambiando para ello el átomo de cloro o de bromo por yodo mediante yoduro potásico, en un disolvente inerte.

25 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque para la halogenación del grupo -OH- se emplea cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo.

411147 7 1973



1

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIPERACINA.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

Madrid, 31 de Enero de 1.973.

BERNARDO UNGRIA

P.D.

10

15

20

25

30