

2 + recd.



412050

CO 7 D

A.P. 7-4-75

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE UNION ET CIE, SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad francesa, con domicilio en 14 rue du Val á'Or, SURESNES (Francia), y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIOXOLO ".

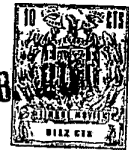
5

Memoria Descriptiva

El registro de la patente de invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de preparación de derivados de benzodioxolo, conforme se describe a continuación.

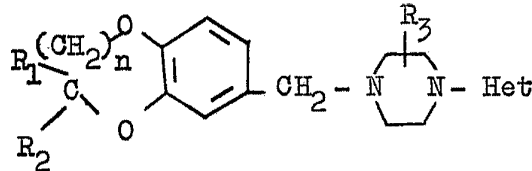
10

412050 FEB 24



El invento tiene por objeto un procedimiento de preparaci3n de los derivados del benzodioxolo de f3rmula general I:

5



I

en la cual:

- n toma los valores 0 y 1;

10

- R₁ y R₂ representan cada uno, simult3nea o alter-
 nativamente un 3tomo de hidr3geno, un radical alquilo que
 tiene de 1 a 5 3tomos de carbono, un radical arilo no subs-
 tituido o un radical arilo mono- o poli-substituido por un
 3tomo de hal3geno, un radical alquilo o alcoxi que tienen
 cada uno de 1 a 5 3tomos de carbono, o un radical trifluoro-
 metilo, pudiendo R₁ y R₂ representar tambi3n conjuntamente
 un radical polimetil3nico - (CH₂)_m - en el cual m toma los
 valores 4 6 5;

15

- R₃ representa un 3tomo de hidr3geno o un radical
 metilo, y

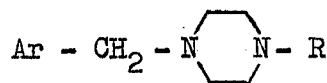
20

- Het representa un radical heteroc3clico que in-
 cluye de 1 a 3 3tomos de nitr3geno, eventualmente substitui-
 do por uno o varios 3tomos de hal3geno, radicales alquilo o
 alcoxi que tienen cada uno de 1 a 5 3tomos de carbono, hi-
 droxi o amino,

25

y de sus sales de adici3n con 3cidos.

Un procedimiento adecuado conocido en s3, para pre-
 parar aralquil-piperacinas de f3rmula general:



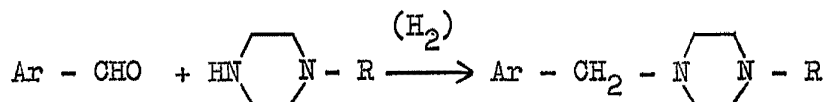
30

en la cual Ar es un radical arilo y R un elemento

412050² 4 FEB.



de sustitución distinto de un átomo de hidrógeno, consiste en someter una mezcla de un derivado del benzaldehído y de una piperacina N-monosustituida, a una hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador escogido entre los metales del grupo VIII, tales como el níquel o el paladio, generalmente depositado en un soporte tal como carbón o sulfato de bario, de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



Tal procedimiento, descrito por ejemplo en las Patentes Fran-cesa nº 1.057.936 y Británica nº 748.812, exige que la reacción sea efectuada en un disolvente polar a temperatura media y bajo una presión de hidrógeno incluida entre 25 y 50 atmósferas. Esta presión relativamente importante es la condición indispensable para obtener las piperacinas disustituidas con un rendimiento aceptable. En la medida en que el benzaldehído y la piperacina utilizados son substituidos por grupos particularmente insensibles a las condiciones de temperatura y de presión, este procedimiento conduce a una industrialización bastante fácil. Sin embargo, es preciso observar que estas presiones elevadas no permiten controlar rigurosamente el proceso de hidrogenación y por tanto juegan un papel importante en la reacción de hidrogenolisis concomitante del grupo benzoilo previamente formado, lo que da lugar en la mayoría de los casos a fluntuaciones en los rendimientos.

La solicitante ha comprobado que para preparar los derivados de fórmula general I, era indispensable efectuar la hidrogenación bajo presión reducida para evitar las reacciones parásitas, tales como la formación de derivados

412050 24 FEB

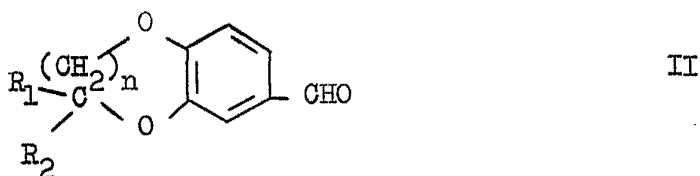


fenólicos, consecuencia de la ruptura del puente alquilenodioxo, o la reducción parcial o total del ciclo de algunos de los grupos heterocíclicos que tiene en la mayoría de los casos el efecto de inhibir el proceso de hidrogenación.

5

Los derivados de fórmula general I han sido preparados, por consiguiente, con un rendimiento elevado, sometiendo una mezcla de un aldehido de fórmula general II:

10



en la cual n, R₁ y R₂ tienen los significados definidos más arriba, y de una piperacina substituida de fórmula general III:

15



20

en la cual R₃ y Het tienen los significados indicados más arriba, a una reducción alcoolante bajo una presión de hidrógeno ≤ 5 atmósferas, en presencia de una pequeña cantidad de paladio sobre carbón, en un disolvente aprótico debilmente polar, tal como por ejemplo el acetato de etilo o el tolueno, permitiendo la utilización de una presión ≤ 5 atmósferas el control eficaz de la cantidad de hidrógeno absorbido de manera que la reacción de hidrogenolisis con comitante sea mínima.

25

30

La manera más adecuada para llevar a la práctica este procedimiento consiste en someter a hidrogenación bajo una presión de hidrógeno ≤ 5 atmósferas, una mezcla sensiblemente equimolecular de los derivados II y III en solución en acetato de etilo, en presencia de una cantidad de paladio sobre carbón tal que el peso de paladio represente 0,15% del

412050²⁴



5 peso total de los componentes utilizados. Es ventajoso operar a temperaturas incluidas entre 50 y 80°C para aumentar la velocidad de hidrogenación. La ventaja de este procedimiento consiste en que las reacciones parásitas descritas más arriba son mínimas, obteniéndose así los compuestos de fórmula general I en un estado de gran pureza, con un rendimiento elevado.

10 Los derivados de fórmula general I así preparados son bases débiles que pueden transformarse en sales de adición con ácidos minerales u orgánicos. Entre los ácidos adecuados para la formación de estas sales, pueden mencionarse, en la serie mineral, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y en la serie orgánica, los ácidos acético, propiónico, maléico, fumárico, tartárico, cítrico, oxálico, benzoico y metanosulfónico.

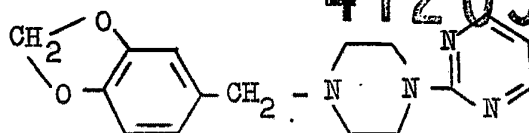
15 Los derivados de fórmula general I y sus sales de adición fisiológicamente tolerables están dotados de propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes, en particular propiedades vasodilatadoras periféricas, analgésicas y anti-inflamatorias, lo que permite utilizarlos como medicamento.

20 Los ejemplos que siguen ilustran el invento habiendo sido determinados los puntos de fusión en la platina de calentamiento de Kofler, bajo microscopio, salvo indicación contraria.

25 EJEMPLO 1

Piperonil-1 (pirimidinil -2)-4 piperacina

(fórmula en la página siguiente)..



412050²⁴ FEB



en un autoclave de 1 litro, se introducen 4,1 g de carbón paladiado a 5% de Pd y una solución preparada a partir de 82 g (0,5 mol) de (pirimidinil-2)-1 piperacina, 82 g (0,55 mol) de piperonal y 420 ml de acetato de etilo.

5

Se calienta a 80°C y se hidrogena a esta temperatura con una presión variable de 5 a 1 kg. hasta el final de la absorción. Después de volver a la temperatura ambiente, los jugos de hidrogenación se acidifican por medio de una solución de ácido clorhídrico formada por 125 ml de HCl 12 N y 1500 ml de H₂O. Se agita durante 30 minutos y se decanta.

10

La fase acuosa aislada se lava dos veces con 100 ml de benceno.

Después del tratamiento de los jugos ácidos con 4 g de acticarbono 50 S, se añade, lentamente, bajo agitación, una solución de sosa que incluye 66 g de NaOH en tabletas y 240 ml de H₂O.

15

El producto se precipita durante la neutralización. Se mantiene durante 1 hora a 40°C y se deja volver a la temperatura ambiente. El precipitado se orea y a continuación se lava con agua bipermutada hasta que la prueba con NO₃Ag sea negativa.

20

Se seca hasta un peso constante bajo vacío fosfórico y se obtienen 138,6 g (0,465 mol) de piperonil-1 (pirimidinil-2)-4 piperacina bruta, (rendimiento = 93%).

25

Este producto bruto se recrystaliza en etanol (6ml/g), realizando un tratamiento en caliente por acticarbono 50 S (5%) y dejando cristalizar a temperatura ambiente, (rendimiento de cristalización = 83%).

30

La piperonil-1 (pirimidinil-2)-4 piperacina así recrystalizada, de punto de fusión 96°C, es monomancha en

412050 24



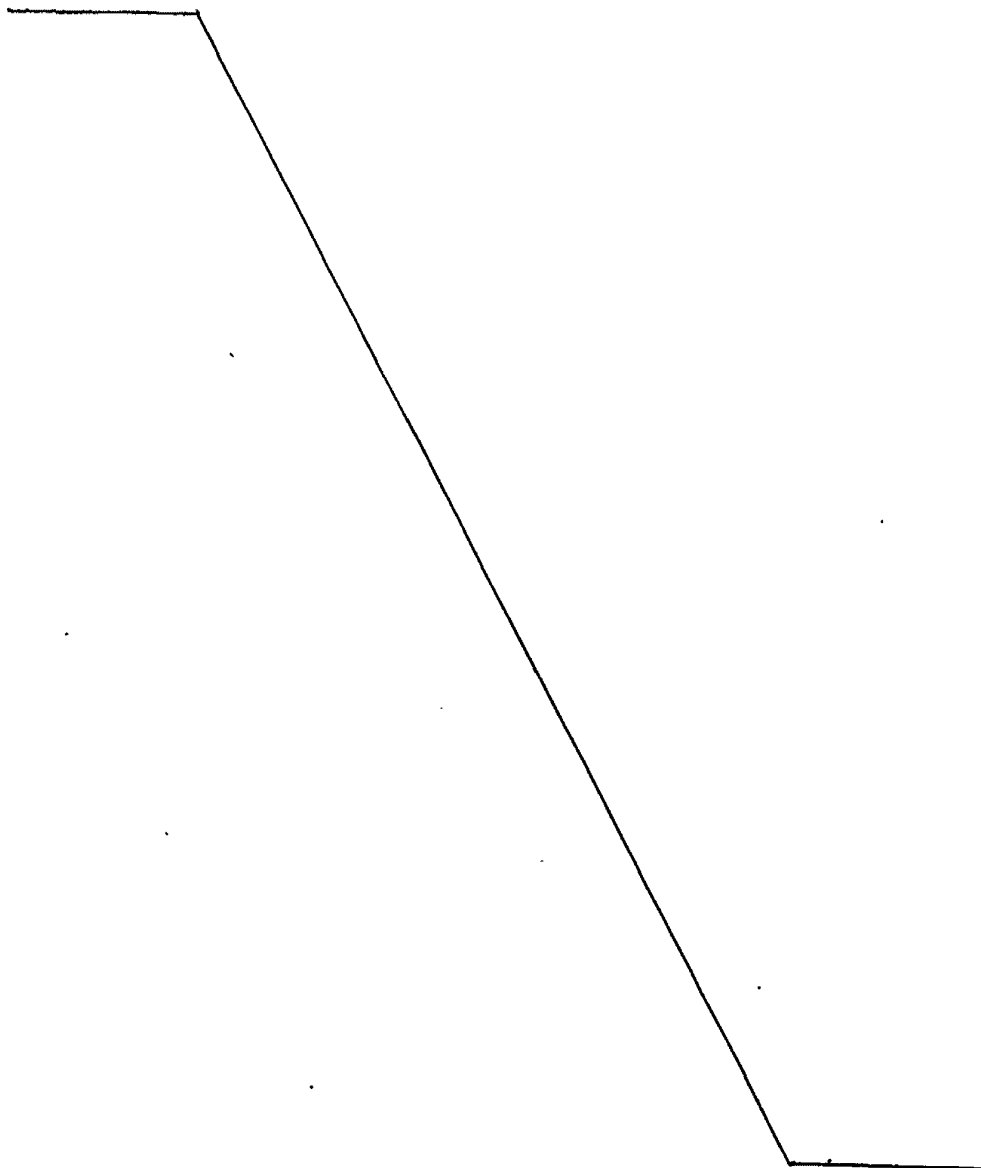
cromatografía sobre capa delgada para un depósito de 1500 γ en el sistema benceno-acetona 8/2.

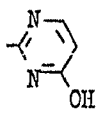
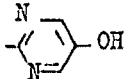
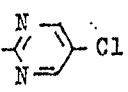
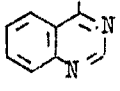
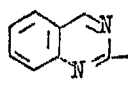
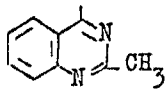

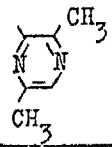
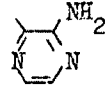
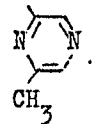

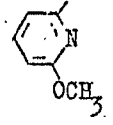


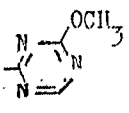
El monometanosulfonato correspondiente funde a 181-187°C.

5

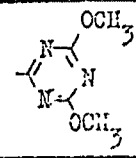
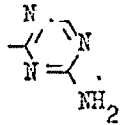
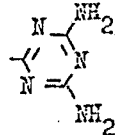

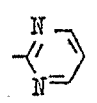






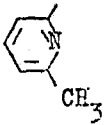
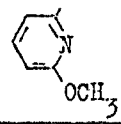

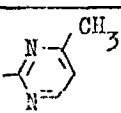

EJEMPLOS 2-51

Los derivados de fórmula general I cuyos elementos substitutivos y puntos de fusión han sido resumidos en la tabla que sigue, han sido preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.




Ex	n	R ₁	R ₂	R ₃	Het	Punto de fusión
13	0	H	H	H		24 FEB. 1971 214° C (Kofler)
14	0	H	H	H		
15	0	H	H	H		99-101° C (Kofler)
16	0	H	H	H		230-235° C diclorhidrato 1,5 H ₂ O
17	0	H	H	H		141° C (Kofler)
18	0	H	H	H		210-218° C diclorhidrato monohidratado.
19	0	H	H	H		228-234° C (capilar) diclorhidrato
20	0	H	H	H		273-275° C (capilar) diclorhidrato
21	0	H	H	H		225-228° C diclorhidrato
22	0	H	H	H		254-255° C (capilar) diclorhidrato
23	0	H	H	H		62° C (Kofler)
24	0	H	H	H		230-234° C (capilar) monoclorhidrato
25	0	H	H	H		208-215° Capilar) diclorhidrato 1,5 H ₂ O
26	0	H	H	H		207-211° C diclorhidrato
27	0	H	H	H		230° C déc. (Kofler) monoclorhidrato



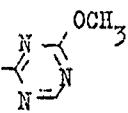
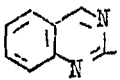
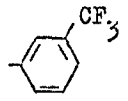

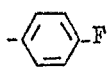



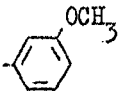

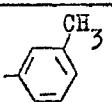

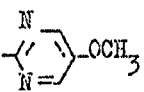
- 10 - **412050**
Fot

Ex.	n	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión
28	0	H	H	H	 250° C déc. (Kofler) monoclorhidrato
29	0	H	H	H	 165-190° C (capilar)
30	0	H	H	H	 199-203° C (capilar)
31	0	-CH ₃	-C ₂ H ₅	H	 90-92° C (capilar)
32	0	-(CH ₂) ₅ -		H	 85-88° C (capilar)
33	0	-(CH ₂) ₅ -		H	 80-83° C (capilar) 1/2 H ₂ O
34	0	H		H	 101-102° C (capilar)
35	0	H	CH ₃	H	 270-272° C (capilar) monoclorhidrato
36	0	H	CH ₃	H	
37	0	H	CH ₃	H	
38	0	H	CH ₃	H	
39	0	H	CH ₃	H	
40	0	H	CH ₃	H	
41	0	H	CH ₃	H	
42	0	H	CH ₃	H	

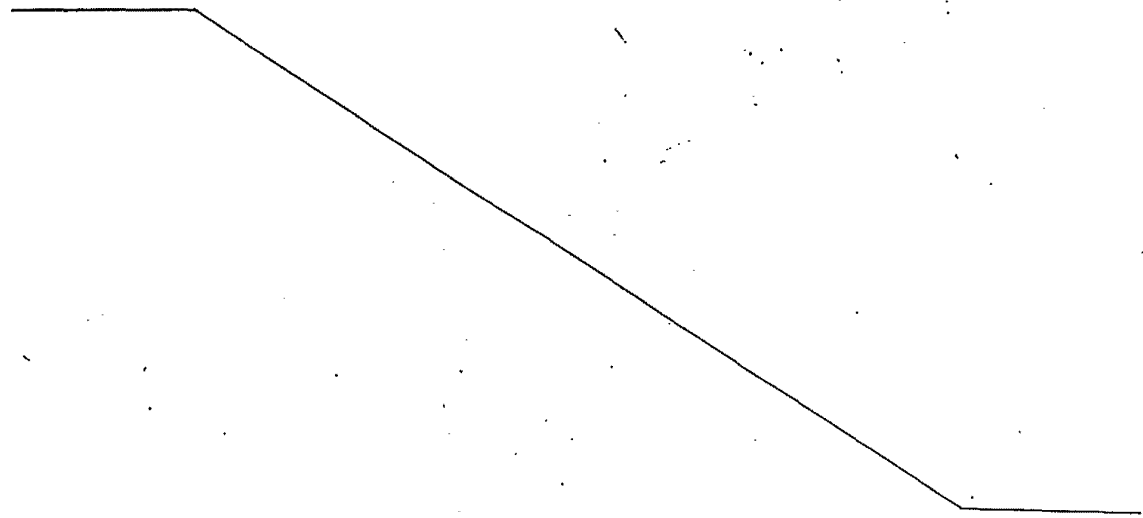
24 FEB. 1973



412050

Ex.	n	R ₁	R ₂	R ₃	Hct	Punto de fusión
43	0	H	CH ₃	H		24 FEB 1974 
44	0	H	CH ₃	H		
45	0	H	CH ₃	H		
46	0	H		H		221-230° C déc(capilar) diclorhidrato
47	0	H		H		102° C (Kofler)
48	0	H		H		220-223° C déc(capilar) diclorhidrato
49	0	H		H		208-212° C déc.(capilar) diclorhidrato
50	0	H		H		212-214° C déc.(capilar) diclorhidrato
51	0	H	H	H		104-105° C (capilar)

NOTA: La numeración entre paréntesis en la columna R₃ indica la posición de R₃ en el núcleo piperacina.



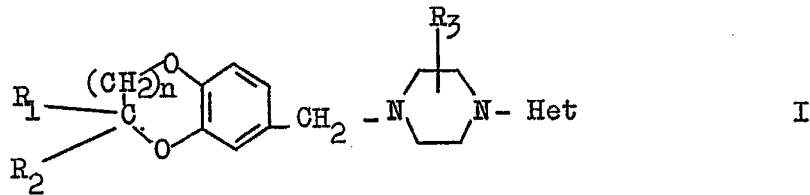
412050



NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de Science Unión et Cie., Sté.Francaise de Recherche Medicale, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

5 1ª.- Procedimiento de preparación de los derivados del benzo-
dioxolo de fórmula general I:



10

en la cual:

- n toma los valores 0 ó 1;

- R₁ y R₂ representan cada uno, simultánea o alternativamen-
te un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que tiene de 1 a
5 átomos de carbono, un radical arilo no sustituido o un ra-
dical arilo mono- o poli-sustituido por un átomo de halógeno,
un radical alquilo o alooxi que tienen cada uno de 1 a 5 áto-
mos de carbono, o un radical trifluorometilo, o R₁ y R₂ repre-
sentan conjuntamente un radical polimetilénico-(CH₂)_m-en el
cual m toma los valores 4 ó 5;

15

20

- R₃ representa un átomo de hidrógeno o un radical
metilo y

- Het representa un radical heterocíclico que incluye
de 1 a 3 átomos de nitrógeno eventualmente sustituido por
uno o varios átomos de halógeno, radicales alquilo o alcoxi
que tienen cada uno de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o ami-
no, así como de sus sales de adición con ácidos adecuados,
caracterizado en que se somete una mezcla de un aldehido de
fórmula genera II:

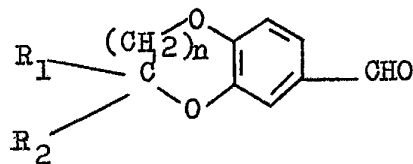
25



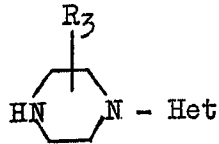
412050 · 24 FEB. 1973



II 24



5 en la cual n, R₁ y R₂ tienen los significados definidos más arriba y de una piperacina substituida de fórmula general III:



III

10 en la cual R₃ y Het tienen los significados enunciados previamente, a una reducción alcoolante bajo una presión de hidrógeno ≤ 5 atmósferas en presencia de carbón paladiado como catalizador, y en que se tratan eventualmente los derivados de fórmula general I así obtenidos con los ácidos compatibles para formar las sales correspondientes.

15 2a.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIOXO
IO.

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de trece hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 24 de Febrero de 1.973

P.A. de Science Unión et Cie. Société Française de Recherche Medicale.

Victor Gil Vega.