



415200

415200

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

USV PHARMACEUTICAL CORPORATION

entidad norteamericana, domiciliada en 1  
Scarsdale Road, Tuckahoe, New York, U.S.A.,  
relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE  
PIPERACINA"

=====

Inventores: James Ratenshaw Shroff y Victor  
Bandurco

415200

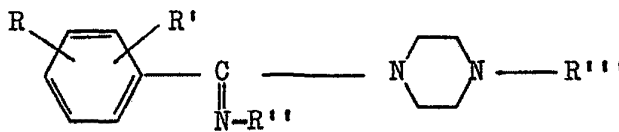


Int. Cl.<sup>a</sup>: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos compuestos orgánicos que tienen una valiosa actividad farmacológica. En particular, la invención se refiere a la preparación de derivados de piperacina de la fórmula

5.



y de sus sales de adición ácidas o de ácido, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, en que

10. R y R' son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno o trifluometilo y pueden ser iguales o diferentes;

R'' es alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo o fenilo, y

15. R''' es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, carboalcoxi, carboalcoxialquilo, formilo, fenilo, halofenilo, cinnamilo, bencilo o bencihidrilo. - - - - -

Los grupos alquilo inferior, alcoxi inferior y alque

415200

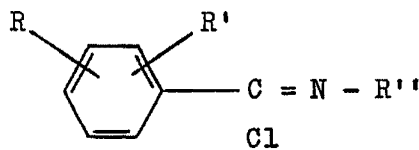


nilo inferior pueden estar ramificados o ser de cadena recta y contienen hasta 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo contienen de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo que puede llevar también un sustituyente alquilo inferior. - - - - -

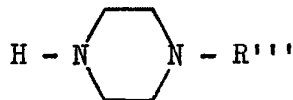
5. Los grupos carboalcoxi contienen grupos alquilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono e incluyen carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carbobutoxi y similares. - - - - -

10. Deseablemente, R y R' son alquilo inferior, preferentemente metilo, o halógeno, preferentemente cloro; R puede ser hidrógeno y R' es entonces cloro, alquilo inferior, preferentemente metilo, o trifluometilo; R'' es alquilo inferior, preferentemente isobutilo y R''' es carbetoxi. - - - - -

15. Según el procedimiento de esta invención, las piperacinas se prepararon por calentamiento en un solvente inerte de un cloruro de bencimidóilo apropiadamente substituído de la fórmula



con una piperacina apropiadamente substituída de la fórmula



en que R, R', R'' y R''' son iguales que anteriormente. - - -

415200



Preferentemente, la reacción se realiza en presencia de un agente alcalino tal como una amina terciaria, una amida de alcalino, un alcóxido de alcalino o un hidruro de alcalino. - - - - -

5. Los solventes inertes adecuados incluyen hidrocarburos con hexano, heptano, benceno, tolueno y xileno, nitrilos tales como acetonitrilo y dimetilformamida. - - - - -

Los cloruros de bencimidoilo se prepararon preparando primero una benzamida a partir del correspondiente cloruro de benzoilo y una amina bajo el proceso normal de Schotten-Baumann y entonces convirtiendo esta amida en el cloruro de bencimidoilo por tratamiento con cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo, según el proceso de Organic Syntheses, Collective Vol. 4, pag. 283 (1962). - - - - -

15. Las N-alquilpiperacinas se prepararon haciendo reaccionar un haluro de alquilo con N-formilpiperacina en presencia de trietilamina para proporcionar N<sup>1</sup>-formil-N<sup>4</sup>-alquilpiperacina. La hidrólisis ácida de este compuesto proporcionó la deseada N-alquilpiperacina según el proceso de Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, Vol. 128, pags. 18-19 (1960). La N-formilpiperacina intermedia se preparó tratando piperacina con ácido fórmico para proporcionar diformilpiperacina. La reacción del compuesto diformilo con piperacina

415200



proporcionó el derivado monoformilo, N-formilpiperacina. - -

Las N-carboalcoxipiperacinas intermedias se prepararon tratando piperacina con una cantidad equivalente de un clorocarbonato de alquilo. - - - - -

5. Las sales hidrocioruro se obtuvieron a veces directamente. Tales sales podían convertirse en las bases libres de las que se prepararon las sales ácidas por tratamiento de la base en un solvente inerte con la cantidad deseada de ácido para formar la sal monoácida o biácida. Los ácidos adecuados para preparar tales sales incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, benzoico, mandélico, cinnámico, acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, málico, malónico, succínico, maleico y fumárico. - - - - -
- 10.

15. La invención se ilustrará más completamente en los ejemplos que siguen. Estos ejemplos se dan a título de ilustración y no deben considerarse limitativos. - - - - -

EJEMPLO 1

Dihidrocioruro de N<sup>1</sup>-metil-N<sup>4</sup>-[3-metil-(N-isobutiliminobencil)]-piperacina

20. A una solución de 5,0 g (0,05 mol) de N-metilpiperacina y 5,1 g (0,05 mol) de trietilamina en 100 ml de benceno seco se le añadieron 10,4 g (0,05 mol) de cloruro de 3-metil-N-isobutilbencimidol en un período de 15 minutos. La mezcla

415200



- de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Después se eliminó el hidrocloreto de trietilamina por filtración y la concentración de la solución proporcionó un residuo aceitoso amarillo que se trató subsiguientemente con hidróxido sódico acuoso diluido y se extrajo entonces con 250 ml de éter. La concentración de la capa de éter secada y la destilación del residuo proporcionó N<sup>1</sup>-metil-N<sup>4</sup>- $\sqrt{3}$ -metil-(N-isobutiliminobencil) $\sqrt{7}$ -piperacina, p.e. 112-14<sup>o</sup> (0,4 mm) con un rendimiento de 50% (8,2 g). La introducción de HCl gaseoso en una solución etérea de la base dio la correspondiente sal dihidrocloreto. La recristalización a partir de acetonitrilo proporcionó 8,9 g (57%) de producto, p.f. 235-40<sup>o</sup>. - - - - -
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2

15. Hidrocloreto de N<sup>1</sup>-carbetoxi-N<sup>4</sup>- $\sqrt{3}$ -metil-(N-isobutiliminobencil) $\sqrt{7}$ -piperacina

- A una solución de 7,5 g (0,05 mol) de carbetoxipiperacina en 100 ml de benceno seco se le añadieron 11,5 g (0,05 mol) de cloruro de 3-metil-N-isobutilbencimidilo en un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se reflujo durante 1 hora y luego se enfrió. La filtración proporcionó 14,3 g del producto bruto. Dos recristalizaciones a partir de acetona-éter proporcionaron hidrocloreto de N<sup>1</sup>-carbetoxi-N<sup>4</sup>- $\sqrt{3}$ -metil-
- 20.

415200

25 1953



-(N-isobutiliminobencil)7-piperacina, p.f. 182-3º, con un rendimiento de 44% (8,3 g). - - - - -

EJEMPLO 3

N<sup>1</sup>-bencihidril-N<sup>4</sup>-(N-ciclohexiliminobencil)-piperacina

5. A una solución de 6,1 g (0,024 mol) de N-bencihidril piperacina en 120 ml de benceno seco se le añadieron 5,6 g (0,024 mol) de cloruro de N-ciclohexilbencimidoilo en un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se reflujo entonces durante 8 horas más. - - - - -

10. La concentración del solvente proporcionó un residuo aceitoso amarillo que se trató con hidróxido sódico diluido y luego se extrajo con 300 ml de cloroformo. La concentración de la capa de cloroformo secada proporcionó un sólido amarillo. Dos cristalizaciones del sólido a partir de acetoni-  
15. trilo proporcionaron 5,0 g (48%) de materia blanca, p.f.

155-56. - - - - -

EJEMPLO 4

Dimaleato de N<sup>1</sup>-(n-hexil)-N<sup>4</sup>-(N-isobutiliminobencil)-piperacina

20. A una solución de 13,6 g (0,08 mol) de n-hexilpiperacina y 8,1 g (11,2 ml) (0,08 mol) de trietilamina en 120 ml

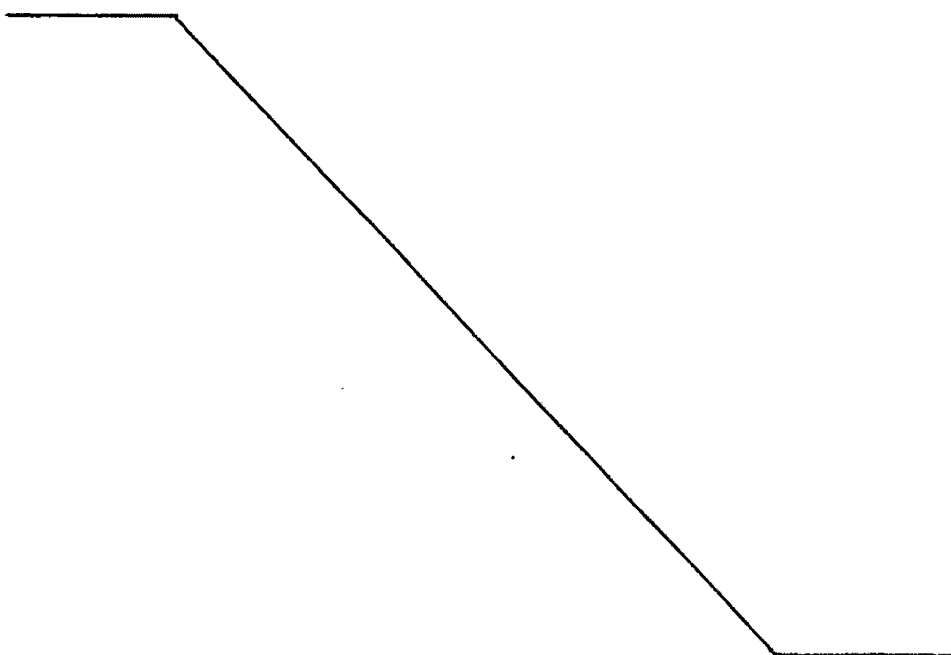
415200

25 MAR 1952



- de tolueno se le añadieron 15,6 g (0,08 mol) de cloruro de N-isobutilbencimidoilo en un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas. El hidrocioruro de trietilamina se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La base aceitosa residual se lavó con 20 ml de agua, se extrajo con 150 ml de éter y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La solución etérea seca se añadió entonces a una solución de 18,6 g (0,16 mol) de ácido maleico en 800 ml de éter para obtener la sal dimaleato. Dos recristalizaciones a partir de etanol proporcionaron 22,5 g (50,2%) de producto, p.f. 175-6°C. --
- 5.
- 10.

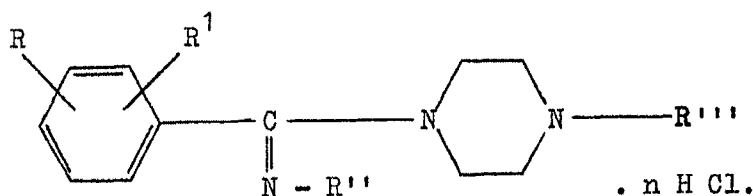
Según los procesos descritos anteriormente e indicados en los ejemplos, se prepararon los compuestos de la Tabla I siguiente. -----



415200



TABLA I



R	R'	R''	R'''	n	P.F. °C
H	H	i-But	Me	2	190-5
H	o-Me	"	"	2	250-2
H	p-Me	"	"	2	243-5
H	o-MeO	"	"	2	233-5
H	p-MeO	"	"	2	251-3
H	p-OH	"	"	2*	242-4
H	o-Cl	"	"	2	198-202
H	p-Cl	"	"	2	> 300
2-Cl	6-Cl	"	"	2	260-5
3-Cl	p-Cl	"	"	2	300
H	p-F	"	"	2	297-9
H	p-CF <sub>3</sub>	"	"	2	239-242
H	p-CF <sub>3</sub>	"	"	2	> 300
H	p-Me	"	"	2	243-5
H	H	n-Pr	"	2	248-50
H	H	Alilo	"	2	223-5
H	H	Ciclohex.	"	2	240-2
H	o-Me	"	"	2	252-5
H	H	i-Am	"	2	235-243
H	O-Me	"	"	2	220-4
H	H	n-Hex	"	2	250-2
H	o-Me	Me	Et	2	239-244
H	H	n-Pr	"	2	263-5
H	H	n-But	"	2	279-81
H	H	Alilo	"	2	278-80
H	H	i-But	"	2	270-2
H	o-Me	"	"	2	247-49
H	p-MeO	"	"	2	252-3
H	H	Me	COOEt	1	227-8
H	o-Me	"	"	1	214-5
H	H	Et	"	1	237-8
H	H	Alilo	"	1	220-1
H	H	n-Pr	"	1	229-232
H	H	n-But	"	1	204-6
H	H	i-Am	"	1	143-4
H	H	i-But	"	1	196-8

415200 25



H	o-Me	i-But	COOEt	1	180-1
H	p-Me	"	"	1	170.5-171.5
2-Me	6-Me	"	"	1	186-8
H	o-Cl	"	"	1	197-8
2-Cl	6-Cl	"	"	1	132-3
H	p-F	"	"	1	185-7
2-F	6-F	"	"	1	162-3
H	o-CF <sub>3</sub>	"	"	1	171-3
H	H	Ciclohex.	"	1	222-4
H	o-Me	Ph	"	1	222-5
H	p-F	"	"	1	207-9
H	o-Me	i-But	n-Hex	2 <sup>⊕</sup>	142-3
H	p-MeO	"	"	2 <sup>⊕</sup>	162-3
H	o-Cl	"	"	2 <sup>⊕</sup>	131-2
H	o-CF <sub>3</sub>	"	"	2 <sup>⊕</sup>	99-101
H	H	i-Am	"	2 <sup>⊕</sup>	167-8
H	H	n-Pr	"	2 <sup>⊕</sup>	157-8
H	H	Alilo	"	2 <sup>⊕</sup>	144-5
H	H	Ciclohex.	"	2 <sup>⊕</sup>	168-9
H	H	Ph	"	2 <sup>⊕</sup>	169-170
H	H	3,4-DiMeF	"	2	223-5
H	H	i-But	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	273-5
H	o-Me	"	"	1	254-6
H	o-Cl	"	"	1	218-220
H	p-CF <sub>3</sub>	"	"	1	253-6
H	H	"	Ph	2	218-221
H	H	i-But	Benzhidrilo	- <sup>⊕⊕⊕</sup>	150-52
H	H	n-Pr	"	1	230-32
H	H	Me	"	1	216-19
H	H	Ph	"	- <sup>⊕⊕⊕</sup>	166-8
H	H	i-But	Benzil	2 <sup>⊕</sup>	168-9
H	o-Me	"	"	2 <sup>⊕</sup>	168-170
H	H	"	2,4-Di-Cl		
			Benzilo	2 <sup>⊕</sup>	161-3
H	H	"	2,3,4 -Tri		
			(MeO)Benzilo	2	226-7
H	o-Me	"	CHO	1	230-231
H	m-Me	"	"	1	194-6
2-Me	6-Me	"	"	1	254-6
H	H	"	H	2	225-7
H	o-Me	"	H	2	231-2
2-Me	6-Me	"	H	2	250-252
H	o-Me	"	Alilo	2	190-5

⊕ Sal hidroyoduro

⊕⊕ Sal maleato

⊕⊕⊕ El punto de fusión es el de la base libre.

415200



Los compuestos obtenidos según la presente invención son potentes agentes hipoglicémicos, que producen reducciones de hasta 48% de la glucosa de la sangre de las ratas que presentan un exceso de glucosa cuando se administran 100 mg/kg por vía oral. Por ello pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes. En la Tabla II se indican las actividades de los compuestos preferidos. - - - - -

TABLA II

R	R'	R''	R'''	Reducción porcentual de la glucosa de la sangre
H	H	i-But	CO <sub>2</sub> Et	31,5
"	o-Me	"	"	29,4
"	o-Cl	"	"	43,2
2-Me	6-Me	"	"	49
H	o-CF <sub>3</sub>	"	"	30,5
"	o-Me	"	Alilo	29
"	"	"	Me	36
"	o-OMe	"	"	35,8
"	H	i-Am	"	31,9
"	o-Me	i-But	CHO	33,7
"	o-Me	"	Bencilo	33,9 (1)
2-Cl	6-Cl	"	CO <sub>2</sub> Et	30,8

(1) A 25 mg/kg por vía oral

Además de poseer actividad hipoglicémica, algunos compuestos poseen también una fuerte actividad antiarrítmica que los haría útiles en el tratamiento de la fibrilación auri-

415200



- cular y otros estados cardíacos asociados con la arritmia. Estos compuestos incluyen N<sup>1</sup>-metil-N<sup>4</sup>-[N-(ciclohexil)-iminobencil]-piperacina, N<sup>1</sup>-carbetoxi-N<sup>4</sup>-[N-(isoamil)-iminobencil]-piperacina, N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>4</sup>-[N-(isobutil)-iminobencil]-piperacina, N<sup>1</sup>-(n-hexil)-N<sup>4</sup>-(N-isobutiliminobencil)-piperacina y N<sup>1</sup>-(n-hexil)-N<sup>4</sup>-(N-3,4-dimetilfeniliminobencil)-piperacina. -

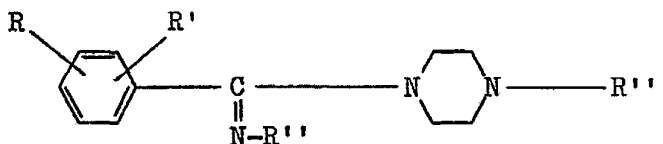
- Los compuestos pueden mezclarse con vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos y recibir la forma de tabletas, polvos o cápsulas para la administración oral o disolverse en solventes adecuados para la administración oral o parenteral. -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

15. 1.- Procedimiento para preparar derivados de piperacina, de la fórmula:

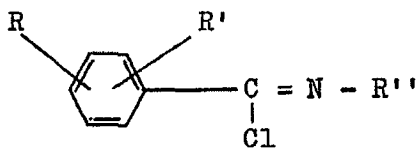


caracterizado porque incluye hacer reaccionar un cloruro de bencimidilo sustituido de la fórmula:

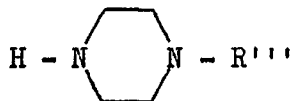
*Handwritten signature or initials.*

415200

25 MAR 1952



con una piperacina substituída de la fórmula:



en la que R y R' son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, halógeno o trifluometilo y pueden ser iguales o diferentes; R'' es alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo o fenilo y R''' es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, carboalcoxi, carboalcoxialquilo, formilo, fenilo, halofenilo, cinnamilo, bencilo o bencihidrilo en presencia de un solvente inerte y recuperar el producto de reacción de la mezcla resultante de productos de reacción. - - - -

5. 10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente alcalino. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el agente alcalino es una amina terciaria, una amida de alcalino, un alcóxido de alcalino o un hidruro de alcalino. - - - - -

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el agente alcalino es trietilamina. - - - - -

*Re*

415200



25/10/12

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el solvente inerte es hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, acetonitrilo o dimetilformamida. - - - - -

5. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el producto de reacción reacciona con un ácido para formar una sal de adición ácida.-

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es hidrógeno y R' es o-metilo. - - - - -

10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 7, caracterizado porque R'' es isobutilo. - - - - -

9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R''' es carboetoxi.-

15. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es hidrógeno, R' es o-cloro, R'' es i-butilo y R''' es carboetoxi. - - - - -

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es 2-metilo, R' es 6-metilo, R'' es i-butilo y R''' es carboetoxi. - - - - -

20. 12.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque R'' es i-butilo y R''' es metilo. - - - - -

13.- Procedimiento según la reivindicación 7, ca-

415200



25 MAR 1973

racterizado porque R'' es i-butilo y R''' es bencilo. - - - -

14.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque R'' es i-butilo y R''' es formilo. - - - - -

5. 15.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque R y R' son hidrógeno y R''' es n-hexilo. - -

16.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R y R' son hidrógeno, R'' es 3,4-dimetilfenilo y R''' es n-hexilo. - - - - -

10. 17.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PIPERACINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 25 MAR 1973

M. CURELL SUÑOL

Man. la su

*Man*

mts.