



PATENTE DE INVENCION

2945/71-II.

415465

Int. Cl.: C 07D / A 61K

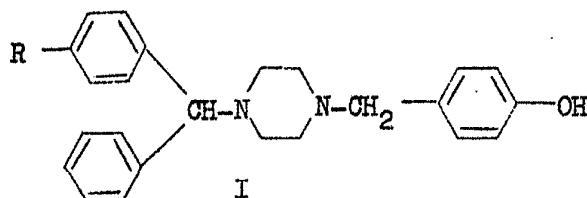
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-BENZHIDRIL-N'-
-p-HIDROXIBENCIL-PIPERAZINA.

Solicitante: CASSELLA FARBERWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en 6000 Frankfurt (Main)-Fechenheim,
República Federal Alemana.

La presente invención se refiere a un procedimiento
to para la obtención de N-benzhidril-N'-p-hidroxi-bencil-pi-
perazinas, de fórmula general I:

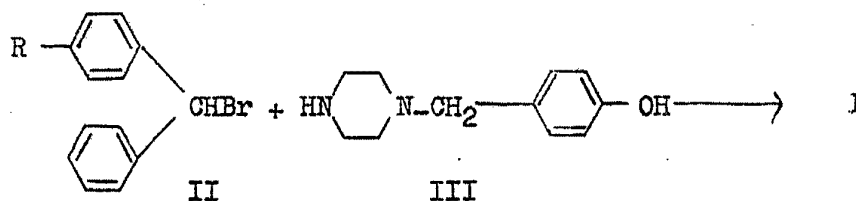




en la que R significa cloro o hidrógeno y a sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula general I se obtienen haciendo reaccionar un difenilbromometano de fórmula general II con N-p-hidroxibencil-piperazina de fórmula III:

5.



La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente adecuado en el que se disuelven o suspenden los componentes de partida. Son adecuados los disolventes orgánicos polares y apolares apróticos, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos, tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, los éteres, tales como por ejemplo, dioxano y tetrahidrofurano; el sulfóxido dimetilico, la formamida dimetilica, N-metil-pirrolidona.

15.

La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un aceptor de ácido que ligue el ácido bromhídrico que se libera durante la reacción. Como aceptor de ácido se puede emplear, por ejemplo, potasa, sosa, bicarbonato sódico y similares. Sin embargo, también se puede trabajar con un exceso molar de N-p-hidroxibencil-piperazina de fórmula III, ascendiendo entonces la proporción molar entre el difenilbromometano de fórmula general II y la N-p-hidroxibencil-

20.

415465



- 3 -

piperazina de fórmula III, a 1:2. La N-p-hidroxibencil-piperazina de fórmula III sirve entonces como componente de reacción y como aceptor de ácido.

5. La reacción se efectúa normalmente a temperaturas de 50 a 150°C, preferentemente a 80 a 120°C.

10. De los compuestos de fórmula general I se pueden preparar las sales de adición de ácido, en forma en sí conocida, mediante reunión de los componentes en un disolvente adecuado. Los compuestos de fórmula general I forman con ácidos inorgánicos u orgánicos las sales de adición de ácido. Tales ácidos son, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, oxálico, láctico, tartárico, acético, salicílico, benzoico, cítrico, ascórbico o adípico. Con un exceso de ácido se obtienen las di-sales. Las mono-sales, es decir, los compuestos de adición de ácido con solamente un resto ácido se obtienen si los compuestos de fórmula general I se hacen reaccionar con exactamente un mol del ácido correspondiente. Tienen preferencia las sales farmacológicamente compatibles.

20. Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así, por ejemplo, son especialmente adecuados para el tratamiento de los trastornos de la irrigación sanguínea cerebral y en esto superan a preparados conocidos. Los compuestos de fórmula general I

25.



- ral I y sus sales de adición de ácido farmacologicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, por sí solos, en mezcla entre sí o en mezcla con diluyentes o excipientes farmacologicamente compatibles como preparados farmacéuticos, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables, o en forma de polvos dispersables, o mezclas de aerosol. Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido de aplicación farmacológica se pueden combinar también en un preparado farmacéutico con una o varias otras sustancias farmacologicamente activas, tales como, por ejemplo, con tranquilizantes, tales como, por ejemplo, derivados del ácido barbitúrico, 1,4-benzodiazepinas y meprobamato, con vaso-dilatadores, tales como, por ejemplo, trinitrato de glicerina y carbocromeno, con diuréticos, tales como, por ejemplo, clorotiazida, con agentes tonificantes cardiacos, tales como, por ejemplo, preparados de digitalis, con agentes hipotensivos, tales como, por ejemplo, alcaloides de rauwolfia, con sustancias que reducen el nivel de ácidos grasos en la sangre, tales como, por ejemplo, clofibrato.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

25. La comprobación farmacológica del efecto fomentador del riego sanguíneo cerebral se realizó a base de la variación del riego sanguíneo de la superficie del cerebro y la variación de la presión de oxígeno en la superficie del

415465

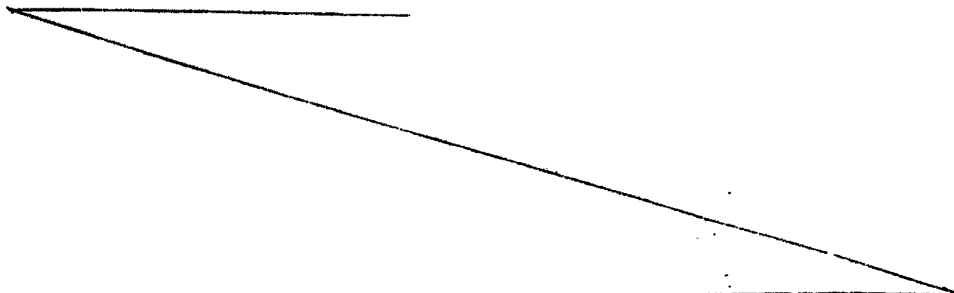


- 5 -

cerebro, en perros narcotizados.

- Los perros se narcotizaron con uretano-cloralosa-dial-nembutal (250-15-10-4 mg/kg i.v.). Sobre la mitad izquierda del cerebro se abrió el hueso del cráneo así como la
5. Dura mater en forma circular en unos 2 a 3 cm de diámetro y bajo ligera presión se colocó una sonda conductora del calor (Tipo P 1 de la firma Hartmann & Braun AG, Frankfurt/Main) para medir el riego sanguíneo local de la corteza cerebral (Literatura: K. Golenhofen, H. Hensel, G. Hildebrandt:
10. "Durchblutungsmessung mit Wärmenleitern in Forschung und Klinik", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1963). Paralelo a la sonda conductora de calor se colocó sobre el cerebro un electrodo multialambre de platino, revestido de Teflon, de la firma Eschweiler, Kiel, para medir la presión de oxígeno local. (Literatura: D.W. Lübbers "Methods of measuring oxygen tensions of blood and organ surfaces" en D.P. Payne and D.W. Hill "Oxygen Measurements in Blood and Tissues and their Significance" J. & A. Churchill Ltd., London 1966).
15. La presión sanguínea se midió en la arteria femoralis con un registrador de presión Statham.
- 20.

En la tabla a continuación se han resumido los resultados de las comprobaciones farmacológicas.



415465



- 6 -

Preparado	Dosificación mg/kg	Variación máxima del riego san- guíneo en la super- ficie del cerebro		Máxima varia- ción de la presión de oxígeno en la superfi- cie del ce- rebro		Máxima varia- ción de la pre- sión sanguínea (sistolítica/ diastolítica)	
		en %	en min.	en %	en min.	en %	en min.
Dihidrocloruro de N-benzhi- dril-N'-p- hidroxibencil- piperazina	1,0 i.v.	+ 73	20	+ 12	12	-11/-6	8
	2,0 i.v.	+ 87	30	+ 23	20	-10/-20	20
	20,0 i.d.	+123	60	+ 36	30	-13/-13	12
Preparado Comparativo: Cinnarizina	1,0 i.v.	+ 43	7	+ 20	8	-13/-13	6
	25,0 i.d.	0	0	0	0	0	0
	125,0 i.d.	0	0	0	0	0	0

EJEMPLO 1

- Se disuelven 19 g de N-(p-hidroxibencil)-piperazina en 700 cc de dioxano anhidro hirviendo al reflujo. Después se
5. gotea en la solución hirviendo una solución de 12 g de difenilbromometano en 300 cc de dioxano. A continuación se calienta la mezcla durante 20 horas bajo reflujo, se concentra entonces por evaporación en vacío quedando un residuo semi-sólido. Este se suspende en solución acuosa de sosa y
10. después se extrae tres veces con cloroformo. La fase clorofórmica se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se con

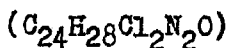
41546



- centra por evaporación en vacío. Queda un aceite que se recoge en dietiléter y que se separa por filtración de un reducido residuo. Después se precipita de la solución etérica con gas clorhídrico el hidrocloreuro y se separa por succión. La sal se transforma finalmente con solución acuosa de sosa en la base. Después de recrystalizar una vez en tolueno se obtiene así la N-benzhidril-N'-p-hidroxibencilpiperazina en un rendimiento del 73 % de la teoría (referido al difenilbromometano empleado). Cristales incoloros de p.f. 175°C.
- 5.
- 10.

Al recrystalizar en dioxano se obtiene el producto con 1 mol de dioxano cristalino en forma de cristales incoloros de p.f. 110°C.

- Para la obtención del dihidrocloreuro se disuelve el producto recrystalizado en dietiléter anhidro y el hidrocloreuro se precipita con ácido clorhídrico etérico. Se obtiene así el dihidrocloreuro de N-benzhidril-N'-p-hidroxibencilpiperazina del p.f. 225°C.
- 15.



20.	Calculado:	C 66,7	H 6,5	N 6,5	Cl 16,4
	Hallado:	66,5	6,5	6,5	16,1

- Si a una solución de N-benzhidril-N'-p-hidroxibencilpiperazina en etanol anhidro se le agrega la cantidad dos veces molar de ácido fosfórico al 90 % y entonces se diluye con dietiléter anhidro, se obtiene un precipitado ligeramente untuoso. La solución sobrenadante se separa por
- 25.

415465



- 8 -

decantación y el residuo se agita varias veces con dietil-éter anhidro. El residuo ahora cristalino, incoloro, se separa por succión. Se obtiene así, en un rendimiento prácticamente cuantitativo, el difosfato de N-benzhidril-N'-p-hidroxibencil-piperazina.

5.

P.f. a partir de 125°C bajo lenta descomposición.

En forma análoga se pueden obtener las sales de otros ácidos. Así, con ácido sulfúrico se obtiene el sulfato del p.f. 245° (descomposición), con ácido bromhídrico el dihidrobromuro del p.f. 195°C (descomposición).

10.

EJEMPLO 2

Se disuelven 19 g de N-(p-hidroxibencil)-piperazina en 700 cc de dioxano anhidro bajo calentamiento al reflujo. En la solución hirviendo se gotea entonces una solución de 13,5 g de p-clorodifenil-bromometano. A continuación se calienta la solución durante 18 horas bajo reflujo y finalmente se elabora como en el ejemplo 1. Después de recrystalizar una vez en tolueno se obtiene la N-(p-clorobenzhidril)-N'-p-hidroxibencil-piperazina en forma de cristales incoloros de p.f. 59°C, en un rendimiento del 77 % de la teoría.

15.

20.

Para la obtención del dihidrocloruro se disuelve el producto en dietiléter anhidro y en la solución se introduce gas clorhídrico seco. El dihidrocloruro se separa por succión y se recrystaliza en etanol anhidro.

25.

415465



- 9 -

Se obtiene así el dihidrocloruro de N-(p-clorobenzhidril)-N'-p-hidroxibencil-piperazina en forma de cristales incoloros de p.f. 230°C.

(C₂₄H₂₇Cl₃N₂O)

5.	Calculado:	C 61,8	H 5,8	N 6,0	Cl 22,9
	Hallado:	61,8	5,8	6,1	22,6

La N-(p-clorobenzhidril)-N'-p-hidroxibencil-piperazina se puede transformar en la forma usual con ácido sulfúrico en el sulfato de p.f. 221°C (descomposición) y con ácido bromhídrico en el dihidrobromuro de p.f. 199°C (descomposición).

La N-(p-hidroxibencil)-piperazina necesaria como producto de partida se puede obtener como sigue:

- Se disuelven 20 g de p-hidroxibenzaldehído y
15. 140 g de piperazina en 1.300 cc de etanol anhidro y entonces, bajo adición de 10 g de níquel Raney se hidrogena durante 20 horas a 35°C y 50 atmósferas de presión de hidrógeno. Se separa entonces por succión del níquel y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se disuelve en
20. 1 litro de etanol anhidro y a éste se le agrega una solución de 9 g de metilato de sodio en 200 cc de etanol. La mezcla se concentra a continuación en vacío, con lo que queda un residuo sólido que se trabaja varias veces bien con tolueno. La parte insoluble en tolueno se suspende finalmente en 200 cc de tolueno y en esta suspensión se introduce gas clorhídrico hasta saturación. El precipitado se
- 25.

415465



- 10 -

separa por succión, se suspende en 200 cc de dioxano anhidro y en esta suspensión se introduce finalmente en amoniaco hasta saturación. El residuo se separa por succión y el filtrado de dioxano se concentra por evaporación en vacío.

5. Queda un producto cristalino que se recristaliza una vez en dioxano.

Se obtiene así la N-(p-hidroxibencil)-piperazina en un rendimiento del 83 % (calculado sobre el p-hidroxibenzaldehído) de p.f. 188°C.

10.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de Patente presentadas en Alemania con los Nos. y fechas: P 22 26 767.0 de 2 de junio de 1.972 y P 23 12 212.5 de 12 de marzo de 1.973, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que concedan los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-BENZHIDRIL-N'-p-HIDROXIBENCIL-PIPERAZINA; caracterizándose por lo siguiente:

25.

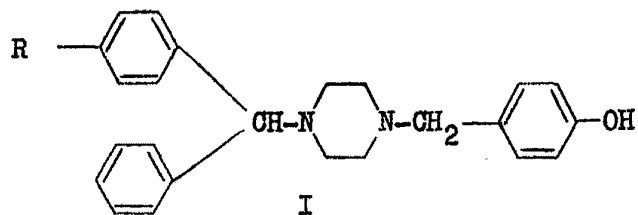
- 1.- Procedimiento para la obtención de N-benzhidril-

415465



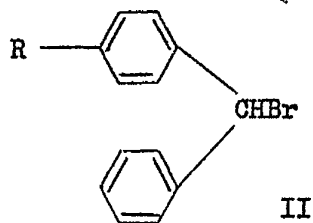
- 11 -

N'-p-hidroxibencil-piperazina, de fórmula general I:

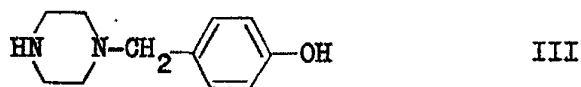


en la que R significa cloro o hidrógeno y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un difenilbromometano de fórmula general II:

5.



con N-p-hidroxibencil-piperazina de fórmula III:



10. y el compuesto obtenido se transforma, en caso dado, en la sal de adición de ácido.

2.- Procedimiento para la obtención de N-benzhidril-N'-p-hidroxibencil-piperazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 SET. 1975

CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GÓMEZ ACELLO Y BODET

A. P. Firmado: L. Gaeta Fernández