

PATENTE DE INVENCION

2945/71-III.

415466



Clasificación: C07D/A61K

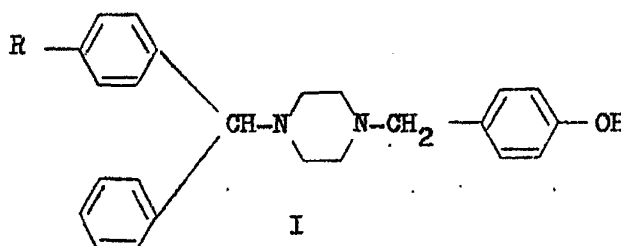
## Memoria Descriptiva

sobre:

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

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

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

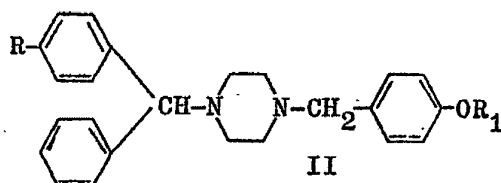




en la que R significa cloro o hidrógeno y sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula general I se obtienen si en una N-benzhidril-N'-bencilpiperazina de fórmula general II

5.



10.

en la que R significa cloro o hidrógeno y  $R_1$  significa un resto disociable por hidrólisis, disociación de éter o bien hidrogenación, se disocia el resto  $R_1$  y se sustituye por hidrógeno.

15.

La disociación del resto  $R_1$  se efectúa, según la clase del resto  $R_1$ , por hidrólisis, disociación de éter o bien por hidrogenación. Restos adecuados, que se pueden disociar por hidrólisis, son, por ejemplo, los restos acilo, es decir, los restos de ácidos carboxílicos tales como por ejemplo el resto acetilo, propionilo o butirilo. Restos adecuados, que se pueden disociar por una disociación de éter son, por ejemplo, los restos alquilo, especialmente los restos alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, el grupo metilo, etilo o butilo. Los restos que se pueden disociar por hidrogenación son, por ejemplo, el grupo bencilo y el grupo p-metil-bencilo.

20.

La disociación del resto  $R_1$  se efectúa según el

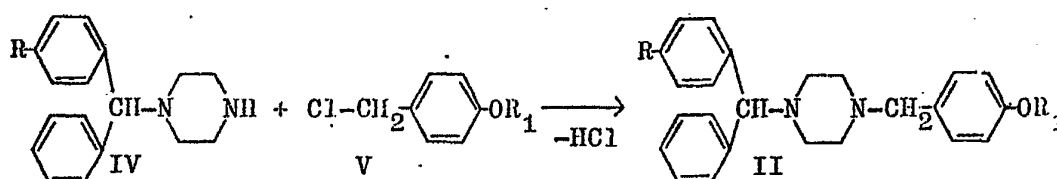




- emplear otros catalizadores de hidrogenación adecuados, tales como, por ejemplo, cobalto Raney, dióxido de platino, etc. La disociación del resto  $R_1$  mediante hidruros complejos se efectúa normalmente calentando el hidruro complejo, por ejemplo, el borohidruro de sodio, y el producto de
5. partida de fórmula general II en una solución alcohólica, por ejemplo, etanólica. Por lo general se efectúa el calentamiento hirviendo al reflujo. Finalmente se agrega agua o ácido y se elabora en la forma usual.
10. Un resto  $R_1$  disociable por disociación de éter, especialmente un resto alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, se puede disociar, por ejemplo, con HI, HBr, HCl,  $AlCl_3$ ,  $AlBr_3$ . Aquí se mantienen las condiciones de reacción que son conocidas para la disociación de éter, es decir, las
15. temperaturas de reacción pueden ascender a 60 - 140°C, preferentemente a 80 - 110°C. Al emplear HBr se trabaja convenientemente en ácido acético glacial hirviendo como disolvente. En la disociación de éter con cloruro de aluminio o bromuro de aluminio se calientan los componentes en benceno
20. o en otro disolvente adecuado y el compuesto de aluminio, que se forma, se descompone finalmente con agua.
- En todos los casos se sustituye por hidrógeno el resto  $R_1$  del compuesto de fórmula general II. Los compuestos de partida necesarios de fórmula general II se pueden
25. obtener de distinta manera, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de piperazina de fórmula general IV con un clo-



ruro benéfico de fórmula general V según la siguiente ecuación de reacción:



- donde R y R<sub>1</sub> tienen el significado ya indicado. La reacción se efectúa en un disolvente anhidro, tal como, por ejemplo, tolueno, benceno o dioxano a temperaturas de 50 a 120°C en presencia de 1 mol de aceptor de ácido. Como aceptor de ácido se puede emplear, por ejemplo, potasa, sosa, bicarbonato sódico y similares o un exceso de 1 mol del compuesto de fórmula general IV.
5. De los compuestos de fórmula general I se pueden preparar las sales de adición de ácido, en forma 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.
10. 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.
15. 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 exac-
- 20.



tamente un mol del ácido correspondiente. Tienen preferencia las sales farmacológicamente compatibles.

- 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 y sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, por sí solos, en mezcla entre sí o en mezcla con diluyentes o excipientes farmacológicamente 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, o sus sales de adición de ácido, de aplicación farmacológica, se pueden combinar también en un preparado farmacéutico con una o varias otras sustancias farmacológicamente activas, tales como, por ejemplo, con tranquilizantes, tales como, por ejemplo, derivados del ácido barbitúrico, 1,4-benzodiazepinas y meprobamato, con vasodilatadores, tales como, por ejemplo, trinitrato de glicerina y carbocromeno, con diuréticos, tales como, por ejemplo, clorotiazida, con agentes tonificantes cardíacos, tales como, por ejemplo, preparados de digitalis, con agentes hipotensi-

415466



- 7 -

- vos, tales como, por ejemplo, alcaloides de rauwolfia, con sustancias que reducen el nivel de ácidos grasos en la sangre, tales como, por ejemplo, clofibrato. 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 cerebro, en perros narcotizados.
- 5.
- Los perros se narcotizaron con uretano-cloralosadial-nembutal (250-15-10-4 mg/kg i.v.). Sobre la mitad izquierda del cerebro se abrió el hueso del cráneo así como la 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: "Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen 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). La presión sanguínea se midió en la arteria femoralis con un registrador
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



de presión Statham.

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

| Preparado  | Dosificación<br>mg/kg | Variación<br>máxima del<br>riego san-<br>guíneo en<br>la superfi-<br>cie del<br>cerebro |         | Máxima varia-<br>ción de la<br>presión de<br>oxígeno en<br>la superfi-<br>cie del ce-<br>rebro |         | Máxima varia-<br>ción de la pre-<br>sión sanguínea<br>(sistolítica/<br>diastolítica) |         |
|--|-----------------------|---|---------|--|---------|--|---------|
|  |                       | en %  | en min. | en %   | en min. | en %   | en min. |
| Dihidrocloruro<br>de N-benzhi-<br>dril-N'-p-<br>hidroxibencil-<br>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<br>Comparativo:  | 1,0 i.v.              | + 43  | 7       | + 20   | 8       | -13/-13  | 6       |
| Cinnarizina  | 25,0 i.d.             | 0   | 0       | 0  | 0       | 0  | 0       |
|  | 125,0 i.d.            | 0   | 0       | 0  | 0       | 0  | 0       |

5.

EJEMPLO 1

8 g de N-benzhidril-N'-p-metoxibencil-piperazina se calientan durante 1 hora bajo reflujo en una mezcla de 35 cc de ácido acético glacial y 35 cc de ácido bromhídrico al 48 %. Después se diluye con agua y la solución se ajusta con lejía sódica 2N a un pH de 8. Se agita entonces la mezcla varias veces con cloroformo. La fase cloroformica, después de lavar con agua, secar y concentrar en vacío, deja

10.

415466



- 9 -

5. un residuo resinoso que, después de disolver en dietiléter e introducir gas clorhídrico, da un hidrocioruro cristalino que, con solución acuosa de sosa, se transforma en la base. Después de recrystalizar una vez la base en tolueno se obtiene así la N-benzhidril-N'-p-hidroxibencil-piperazina en un rendimiento del 69 % de la teoría. Cristales incoloros de p.f. 175°C.

10. Al recrystalizar la base en dioxano se obtiene ésta junto con 1 mol de dioxano cristalino en forma de cristales incoloros de p.f. 110°C.

La N-benzhidril-N'-p-hidroxibencil-piperazina se disuelve en dietiléter anhidro y mediante introducción de gas clorhídrico se precipita el dihidrocioruro de N-benzhidril-N'-p-hidroxibencil-piperazina del p.f. 225°C.

15.  $(C_{24}H_{28}Cl_2N_2O)$   
 Calculado: C 66,7 H 6,5 N 6,5 Cl 16,4  
 Hallado: 66,5 6,5 6,5 16,1

20. Agregando a una solución de N-benzhidril-N'-p-hidroxibencil-piperazina en etanol anhidro doble cantidad molar de ácido fosfórico al 90 % y diluyendo entonces con dietiléter anhidro se obtiene un precipitado ligeramente untuoso. La solución sobrenadante se separa por decantación y el residuo se agita varias veces con dietiléter anhidro. El residuo cristalino, ahora incoloro, se separa por succión.

25. Se obtiene así, en rendimiento practicamente cuantitativo, el difosfato de N-benzhidril-N'-p-hidroxibencil-piperazina. P.f. a partir de 125°C bajo lenta descomposi-



ción.

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

5.

Para la obtención de la N-benzhidril-N'-p-metoxibencil-piperazina, necesaria como producto de partida, se disuelven 7,6 g de N-benzhidril-piperazina y 17 g de p-metoxibenzaldehído en 150 cc de etanol anhidro, se agregan 500

10.

mg de níquel Raney y la mezcla se hidrogena durante 36 horas a 35°C bajo 50 atmósferas de hidrógeno. Después se separa del níquel por succión y en el filtrado se introduce gas clor-

hídrico. El hidrocioruro se separa por succión, se agita con solución acuosa de bicarbonato sódico, se recoge en cloro-

15.

formo y la fase clorofórmica se concentra por evaporación. El residuo se destila. Se obtiene así, en un rendimiento del 79 %, la N-benzhidril-N'-p-metoxibencil-piperazina (p.eb. 227-235°C/1 mm Hg, p.f. 116°C).

20.

En forma análoga se obtiene por reacción de p-clorobenzhidril-piperazina con p-metoxibenzaldehído, en presencia de níquel Raney e hidrógeno, la N-(p-clorobenzhidril)-N'-p-metoxibencil-piperazina en un rendimiento del 81 % (p.eb. 247-252°C/2 mm Hg).

#### EJEMPLO 2

25.

8,8 g de N-(p-clorobenzhidril)-N'-p-metoxibencil-piperazina se calientan bajo reflujo durante dos horas en

415466

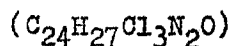
- 11 -



- una mezcla de 35 cc de ácido acético glacial y 35 cc de ácido bromhídrico al 48 %. Después se elabora de forma análoga al ejemplo 1. Se obtiene la N-(p-clorobenzhidril)-N'-p-hidroxibencil-piperazina en un rendimiento del 72 % de la teoría. Cristales incoloros en tolueno de p.f. 59°C.
- 5.

- Para la obtención de dihidrocloruro se disuelve la N-(p-cloro-benzhidril)-N'-p-hidroxibencil-piperazina en dietiléter anhidro y se introduce gas clorhídrico seco. El hidroccloruro bien cristalino precipitado se separa por succión y se recristaliza una vez en etanol anhidro.
- 10.

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



- |     |            |        |       |       |         |
|-----|------------|--------|-------|-------|---------|
| 15. | 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).
- 20.

NOTA

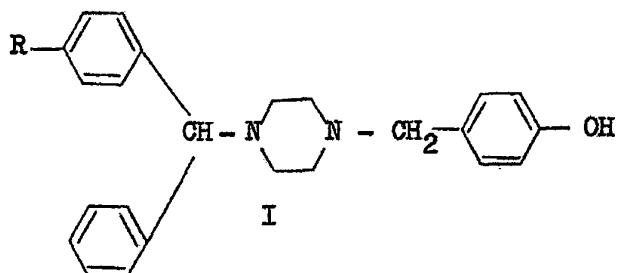
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
- 25.

*MM*

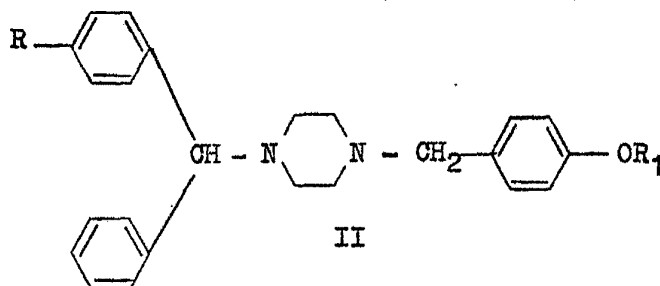


- susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Alemania con los nos. y fechas: P. 22 26 767.0 de 2 de junio de 1.972 y P 23 12 212.5 de 12 de marzo de 1.973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden 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-PIPERAZINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de N-benzhidril-N'-p-hidroxibencil-piperazinas, de fórmula general I:



15. en la que R significa cloro o hidrógeno, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque en una N-benzhidril-piperazina de fórmula general II:



*MS*

415466

- 13 -



en la que R tiene el significado arriba mencionado y  $R_1$  significa un resto dissociable por hidrólisis, disociación de éter o bien hidrogenación, se disocia el resto  $R_1$  y se sustituye por hidrógeno y el compuesto obtenido se transforma, en caso dado, en la sal de adición de ácido.

5.

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

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 25 SET. 1973

CASELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEDOS Y BODEN  
p. Encargado L. Casla Fernández