

OG. 27.523/ml



PATENTE DE INVENCION

418775

Int. Cl.²: C07D 11A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS 1-AMIDO METIL-4-SULFONILPIPERAZINA".

Solicitante: LABORATORIOS IIADE, S.A., entidad española,
domiciliada en Joaquín Costa, 26, Madrid.-

Inventor: D. Juan Ramón CONDE, Licenciado en Farmacia

418775

- 2 -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención se refiere a la obtención de nuevos compuestos derivados de 1-amido metil-4-sulfonilpiperazina con acción cardiovascular. Estos compuestos han demostrado una neta actividad farmacológica como vasodilatadores coronarios, al tiempo que están provistos de efectos inótrópos y cronótrópos negativos. Estas propiedades le confieren un puesto relevante en la terapéutica antianginosa.

La actividad farmacológica se ha manifestado tanto por vía oral, como por vía parenteral, siendo en ambos casos la duración superior a la de otros vasodilatadores coronarios existentes. Varios de estos compuestos disminuyen el consumo de oxígeno y el trabajo cardíaco, lo que potencializa la acción antianginosa.

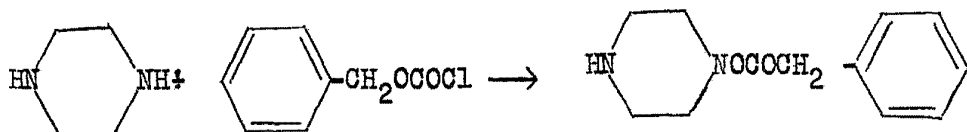
Junto a la actividad anteriormente señalada, se ha registrado una acción antiepiléptica importante y un poder anestésico local muy manifiesto.

En todos los casos, las dosis activas han estado muy lejos de las dosis tóxicas por lo que la zona de manejabilidad terapéutica es muy amplia.

DESCRIPCION DEL PROCESO.-

El proceso para sintetizar estos nuevos compuestos consta de cuatro fases:

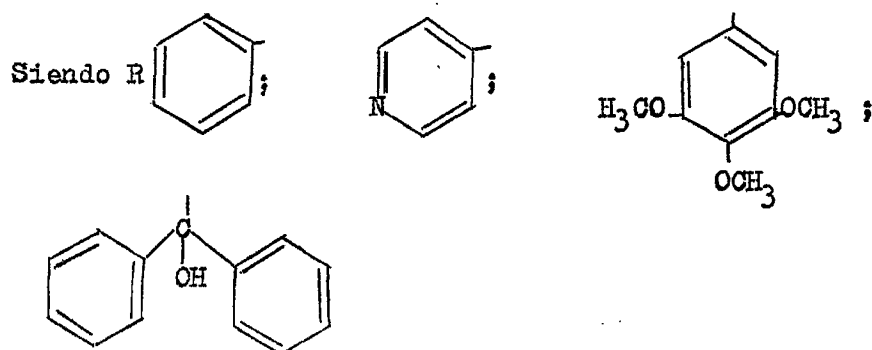
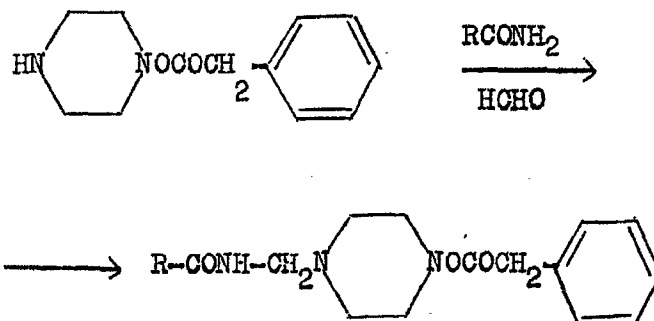
En la primera fase se hace reaccionar la piperazina con el cloruro de carbobenzoxilo bloqueando así una de las funciones amina de la piperazina, obteniendo 1-carbobenzoxi-piperazina



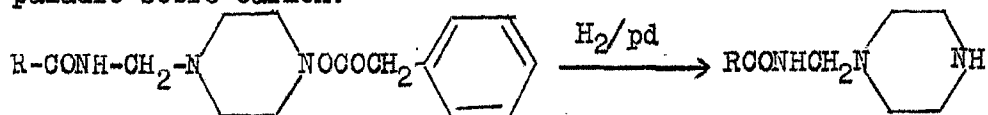
En la segunda fase el producto de la reacción anterior se hace reaccionar con una amida aromática, utili-



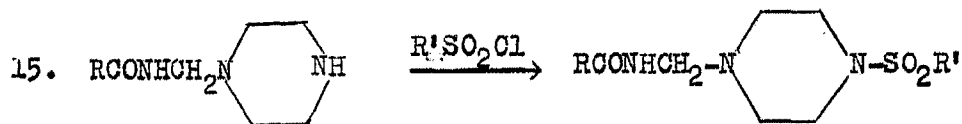
zando como reactivo formaldehído, según el modelo de reacción de Mannich (Mannich y W. Krösche, Arch. Pharm., 250, 647, 1912).



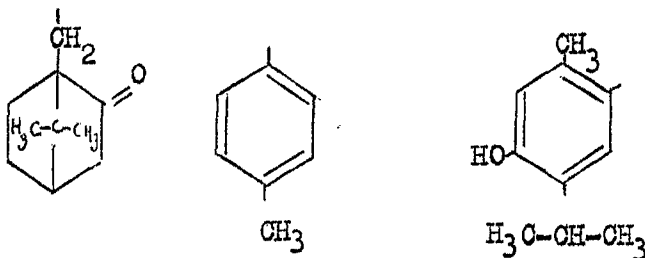
En la tercera fase el producto resultante de la fase anterior se trata con corriente de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón:



En la cuarta y última fase la amido metil piperazina resultante de la fase anterior se hace reaccionar con un cloruro de ácido sulfónico, obteniéndose el producto final



siendo R' :



418775

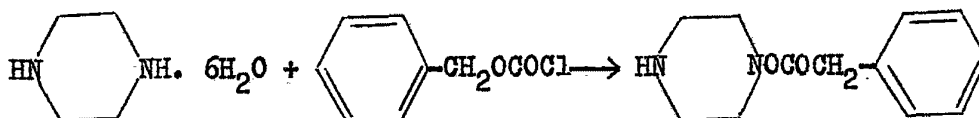
- 4 -

Ejemplo.-SINTESIS DE 1-BENZAMIDOMETIL-4-CANFOSULFONILPIPERAZINA.-

1ª Fase.-

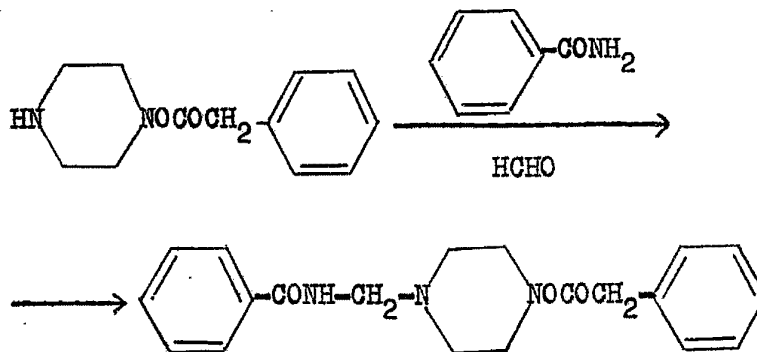
- Una mezcla de 194 g (1 mol) de piperazina hexahidrato,
5. 250 ml de agua y 500 ml de metanol se acidifica a pH=3 con ácido clorhídrico concentrado. La solución resultante se enfría a 25°. A continuación se añade, con agitación, 100g (0,59 moles) de cloruro de carbobenzoxilo, manteniendo la solución a pH=3-4,5.

- Se elimina el disolvente y se extrae con benceno a pH=13. El líquido obtenido presenta un punto de ebullición de 158°C a 1,4 mm Hg.



2ª Fase.-

- En un matraz provisto de refrigerante a reflujo se coloca 1 mol del producto resultante de la fase anterior, 1 mol de formaldehído y 1 mol de benzamida disueltos en 500 cc. de etanol de 96°. La mezcla se calienta durante dos horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra. Se obtiene un sólido de pf= 94°C y pureza suficiente para el paso posterior.

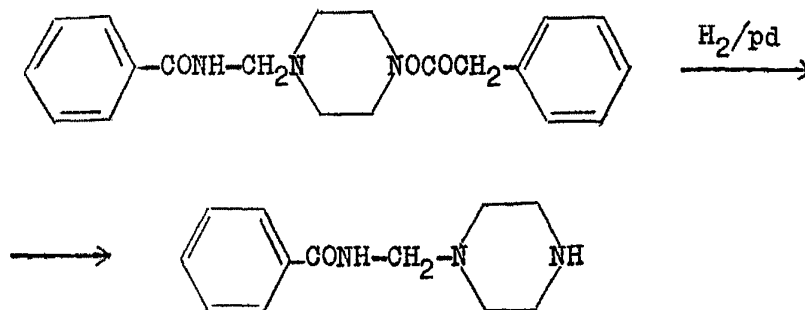


3ª Fase.-

A una mezcla de 0,01 mol del producto de la fase anterior (1-carbobenzoxi-4-benzamido metilpiperazina) y 1 g de paladio sobre carbón, en etanol, se le hace pasar una

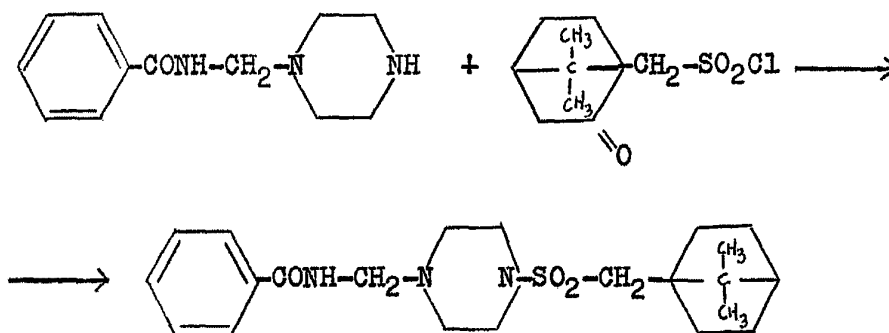


corriente de hidrógeno. La mezcla se calienta a 85°C durante una hora con agitación. Se separa el catalizador por filtración y el disolvente se elimina a vacío. El residuo es l-Benzamido metilpiperazina, se utiliza para la fase siguiente.



4ª Fase.-

- La solución acuosa del residuo de la fase tercera, se trata con 0,01 mol de cloruro del ácido canfosulfónico y 4ml de NaOH 4N. Después de varias horas de agitación a la temperatura ambiente, la mezcla se enfría precipitando un producto que se recristaliza en alcohol. Pf=197-198°C.



15. El solicitante se reserva el derecho de extender esta demanda a los países extranjeros, reivindicando la misma prioridad de la presente solicitud al amparo del Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial.

- Igualmente el solicitante se reserva el derecho de introducir en la presente invención, cuantos perfeccionamientos sobre la misma puedan derivarse, mediante la solicitud de los
- 20.

418775

14 SEP.



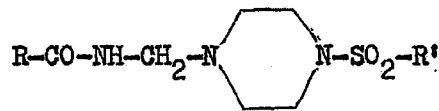
correspondientes Certificados de Adición en la forma señalada por la Ley.

N O T A

5. La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, según la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS 1-AMIDO METIL-4-SULFONILPIPERAZINA, según las siguientes:

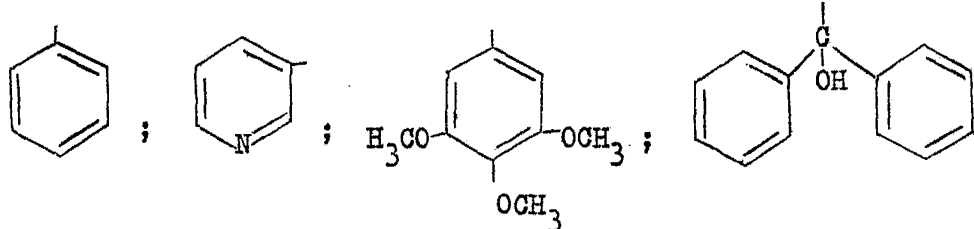
R E I V I N D I C A C I O N E S

10. 1ª.- Procedimiento de obtención de derivados 1-amido metil-4-sulfonilpiperazina, que tienen una estructura general del tipo



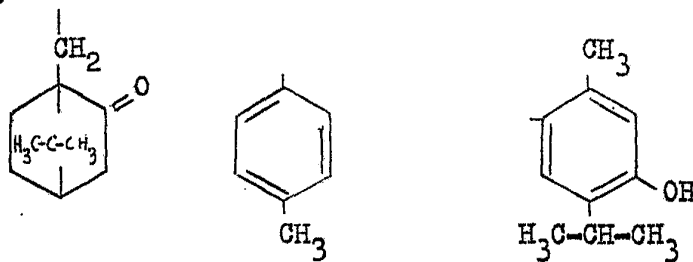
en el que R es:

15.



R' es:

20.



25.

caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en cuatro fases, en la primera fase se hace reaccionar una solución de piperazina hexahidrato en metanol y agua a pH=3 con cloruro de carbobenzoxilo; el disolvente se elimina y el compuesto intermedio se extrae con benceno a pH=13.

Mc 30.

2ª.- Procedimiento de obtención de derivados 1-amido

418775

14 SEP



5. metil-4-sulfonilpiperazina, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en la segunda fase de la reacción, el producto obtenido en la primera fase se hace reaccionar con formaldehído y una amida aromática en medio alcohólico, agitando la mezcla, dejando enfriar y separando por filtración.

3ª.- Procedimiento de obtención de derivados 1-amido metil-4-sulfonilpiperazina, según reivindicación anterior, caracterizado porque las amidas aromáticas utilizadas son:

10. Benzamida,
Nicotinamida,
3,4,5-Trimetoxibenzamida, y
Oxidifenilacetamida.

15. 4ª.- Procedimiento de obtención de derivados 1-amido metil-4-sulfonilpiperazina, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la tercera fase de la reacción se hace pasar una corriente de hidrógeno sobre la solución etanólica de una mezcla del producto obtenido en la segunda fase y paladio sobre carbón, separando el catalizador por filtración y eliminando el disolvente a vacío.

20. 5ª.- Procedimiento de obtención de derivados 1-amido metil-4-sulfonilpiperazina, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la cuarta fase el producto resultante de la fase tercera, se hace reaccionar con cloruro de ácido sulfónico en solución acuosa y en presencia de NaOH, recristalizando el producto obtenido en etanol.

25.

6ª.- Procedimiento de obtención de derivados 1-amido metil-4-sulfonilpiperazina, según la anterior reivindicación, caracterizado porque los cloruros de ácidos sulfónicos empleados son:

MCE 30.

Cloruro de ácido Canfosulfónico,

418775

- 8 -



Cloruro de ácido p-Toluensulfónico, y

Cloruro de ácido Timolsulfónico

7ª.-"Procedimiento de obtención de derivados 1-amido metil-4-sulfonilpiperazina".

5. Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de ocho hojas escritas a máquina por una - sola cara.

Madrid, 14 SEP. 1973

LABORATORIOS LIADE, S.A.

P. P.

mte