

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

|       |           |    |                       |    |       |
|-------|-----------|----|-----------------------|----|-------|
| 19 ES | 15 NUMERO | 21 | 422.738               | 20 | C. A1 |
|       |           | 22 | FECHA DE PRESENTACION |    |       |
|       |           |    | 29.1.74.              |    |       |

422,738

PATENTE DE INVENCION



|   |                                |                                      |          |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|----------|
| 30 PRIORIDADES  |                                | 32 FECHA                             | 33 PAIS  |
| 31 NUMERO   |                                |                                      |          |
| P 23 04 155.6   |                                | 29 de enero de 1.973                 | ALEMANIA |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD  | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |          |
| 64 TITULO DE LA INVENCION   |                                |                                      |          |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS, A BASE DE PIPÉRAZINA U HOMOPIPERAZINA N-ACILADAS. |                                |                                      |          |
| 71 SOLICITANTE (S)  |                                |                                      |          |
| ICHTHYOL-GESELLSCHAFT CORDES, HERMANI UND CO., entidad alemana  |                                |                                      |          |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE   |                                |                                      |          |
| Sportallee 85, 2-Hamburg 63, República Federal Alemana.   |                                |                                      |          |
| 72 INVENTOR (ES)  |                                |                                      |          |
| Prof. Dr. Fred Leuschner  |                                |                                      |          |
| 73 TITULAR (ES)   |                                |                                      |          |
| 74 REPRESENTANTE  |                                |                                      |          |
| D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET.   |                                |                                      |          |



PATENTE DE INVENCION

Int. Cl.: C07D, A61K

## Memoria Descriptiva

sobre:

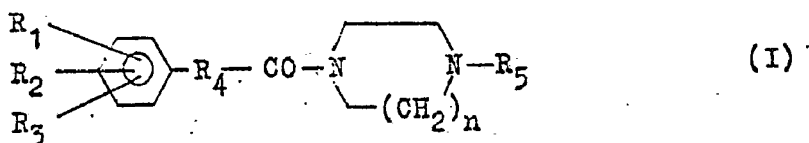
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS, A BASE DE PIPERAZINA U HOMOPIPERAZINA N-ACILADAS.

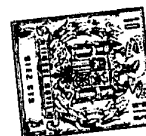
-----

*Solicitante:* ICHTHYOL-GESELLSCHAFT CORDES, HERMANI UND CO.  
entidad alemana, residente en Sportallee 85,  
2-Hamburg 63, República Federal Alemana.

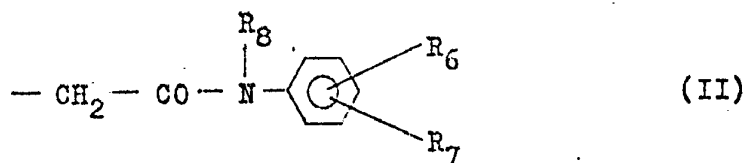
-----

La invención se refiere a la obtención de compuestos heterocíclicos a base de derivados de piperazina o bien homopiperazina sustituidos N-acilados, de fórmula general (I)





5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  significan átomos de hidrógeno, grupos alquilo inferiores o superiores, átomos de halógeno y/o grupos alcoxi inferior ó  $R_1$  y  $R_2$  significan átomos de hidrógeno y  $R_3$  significa un grupo m-trifluormetilo,  $R_4$  significa un enlace de valencia, un grupo metileno, un grupo etilideno o un grupo etileno, n representa el número 1 ó 2,  $R_5$  significa un grupo alquilo inferior o superior, un grupo alilo o propargilo ó un grupo de fórmula general (II)



10 donde  $R_6$  y/o  $R_7$  significan átomos de hidrógeno, grupos alquilo o alcoxi inferiores o superiores y/o átomos de halógeno ó  $R_6$  significa un átomo de hidrógeno y  $R_7$  significa un grupo m-trifluormetilo y  $R_8$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, así como sus sales de adición con  
15 ácidos y derivados amónicos cuaternarios farmacéutica o bien terapéuticamente compatibles.

La invención se refiere especialmente a procedimientos para la obtención de derivados de piperazina o bien homopiperazina N-acilados de fórmula general (I) así como  
20 a medicamentos que contengan estos compuestos como sustancia activa.

La denominación grupos alquilo o bien alcoxi "inferior" significa grupos con 1 a 3 átomos de carbono, tales como los grupos metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o bien  
25 metoxi, etoxi, n-propoxi e i-propoxi. La denominación "superior en los grupos alquilo o alcoxi significa grupos con 4 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, los grupos butilo, hexilo y octilo de cadena recta o ramificada, o bien los corres-



pendientes derivados alcoxi.

Los átomos de halógeno pueden ser cloro o bromo.

5 Cuando  $R_6$  y/o  $R_7$  significan átomos de halógeno ó hidrógeno y un grupo *m*-trifluormetilo, los grupos  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_3$  significan preferentemente grupos alquilo o alcoxi superiores.

En el grupo según la fórmula (II) pueden estar presentes, como máximo, 2 sustituyentes.

10 En la fórmula general (I) pueden encontrarse los mencionados sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  en posiciones arbitrarias. Cuando en la fórmula general (I)  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  todos ellos significan grupos alcoxi, entonces se trata en el resto aromático de un grupo 3,4,5-trimetoxi, -trietoxi, -tri-*n*-propoxi ó -tri-*n*-butoxi.

15 El grupo aroilo con el sustituyente  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ó bien  $R_4$  en la fórmula (I) puede ser, por ejemplo, el siguiente: 3,4-diclorobenzoilo, 4-clorobenzoilo, 3-trifluormetilbenzoilo, 3-clorobenzoilo, 3-metil-4-clorobenzoilo, toluilo, 3,4-dimetilbenzoilo ó bien 4-*n*-butilbenzoilo, 4-*n*-hexilbenzoilo, 4-*n*-heptilbenzoilo, 4-*n*-octilbenzoilo, 4-*n*-nonilbenzoilo, 4-*n*-dodecilbenzoilo, así como 3,4-dimetoxibenzoilo, 3,4-dietoxibenzoilo, 3,4,5-trimetoxibenzoilo, 3,5-di-*n*-butoxibenzoilo así como 4-clorocinamoilo, 3,4-dimetoxicinamoilo, 4-*n*-butilcinamoilo, 4-*n*-hexilcinamoilo, 4-*n*-octilcinamoilo, 4-*n*-dodecilcinamoilo. Cuando en esta parte grupo aroilo  $R_4$  significa un grupo etileno, pueden estar asimismo presentes los sustituyentes antes mencionados.

25 En caso de que  $R_5$  corresponda a la fórmula (II) los derivados de fórmula general (II) pueden ser derivados de anilina, 4-cloroanilina, 2,6-dicloroanilina, 2-cloro-6-me-

30



tilanilina, 2-cloro-6-butilaniilina, 2,6-dimetilanilina, 3-m-trifluormetilanilina ó derivados de 4-metoxianilina ó bien 4-n-octiloxianilina o similares.

5 Las sales de adición de los compuestos de la invención se pueden obtener, por ejemplo, con los siguientes ácidos:

Acidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos o similares.

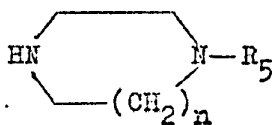
10 Acidos orgánicos: ácido acético, ácido tartárico, ácido benzeno- o bien toluenosulfónico, ácidos naftalínsulfónicos, ácido pámico y los ácidos de derivados heterocíclicos, por ejemplo, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido furan-2-carboxílico ó similares, o sustancias naturales similares a ácido, por ejemplo, ácido tánico (USP XVII).

15 Los derivados de piperazina o bien homopiperazina N-acilados de la invención son valiosos productos farmacéuticos y son especialmente adecuados como agentes circulatorios para el tratamiento de trastornos hiperémicos periféricos, para la dilatación de las coronarias y para apoyar el trabajo del miocardio, especialmente en caso de insuficiencia coronaria. El influncian el nivel ATP, ADP y CP y aumental anoxémica del corazón.

20

Los derivados de piperazina o bien homopiperazina N-acilados de la invención se pueden obtener haciendo reaccionar un derivado de piperazina o bien homopiperazina de fórmula general (III)

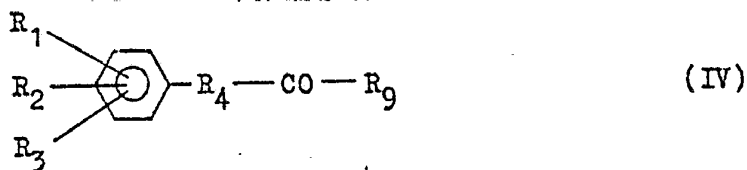
25



(III)



con un derivado de ácido capaz de N-acilación de fórmula general (IV)



5 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  y  $n$  tienen los significados arriba definidos y  $R_9$  significa un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro o de bromo, ó un grupo alcoxi con índice de átomos de carbono. bajo (por ejemplo, un grupo metoxi ó etoxi). La reacción se efectua en un disolvente polar y/o apolar, o en una mezcla de estos con disolventes apróticos

10 en presencia de bases. Como bases se pueden emplear las inorgánicas, por ejemplo, carbonatos, o las bases orgánicas alifáticas, tales como trietilamina, di-isopropil-metilamina, o similares, así como también derivado de piperazina o bien homopiperazina de fórmula (III) empleado en exceso. Si en esta

15 reacción en el compuesto de fórmula general (IV)  $R_8$  significa un grupo alcoxi, entonces se emplea especialmente el alcoholato sódico o potásico correspondiente al grupo alcoxi o bien el hidruro o amida sódico o potásico.

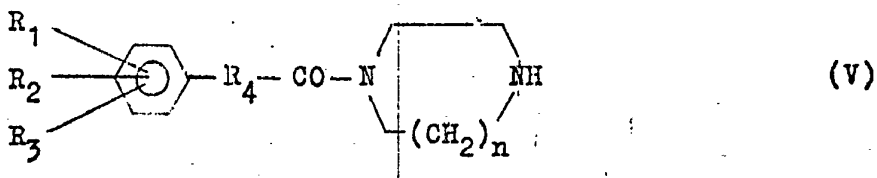
20 Disolventes adecuados para la realización de la reacción son, por ejemplo, los siguientes: benceno, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, carbamida tetrametílica, acetonitrilo, HMP ó mezclas de los mismos.

25 En la reacción se gotea uno de los participantes en la reacción, preferentemente el cloruro de ácido o el derivado ácido arriba mencionado de fórmula (IV), lentamente bajo agitación y se calienta.

Los derivados de piperazina y homopiperazina N-a-

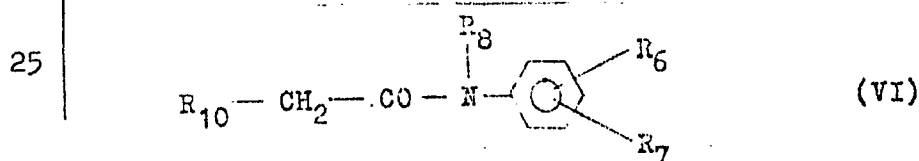


cilados de fórmula general (I) de la presente invención se pueden obtener, además, alquilando un derivado de piperazina o bien homopiperazina N-acilado de fórmula general (V)



5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, en el átomo de nitrógeno secundario. Este procedimiento entra en consideración cuando en la fórmula general (I)  $R_5$  significa un grupo alquilo, alilo ó un grupo propargilo. Compuestos especialmente adecuados para ello son los  
10 haluros de alquilo, alilo o propargilo. La reacción se efectúa en un disolvente apolar, en caso dado en presencia de disolventes polares y/o apróticos y en presencia de bases, tales como carbonatos, bases orgánicas, especialmente aminas alifáticas o también en un exceso del derivado de piperazina  
15 o bien homopiperazina, preferentemente en presencia de yoduro sódico. Los disolventes preferentes, la realización de la reacción y el empleo de las bases ya se han descrito más arriba.

Los derivados N-acilados de la piperazina o bien  
20 de la homopiperazina de fórmula general (I) de la presente invención se pueden obtener, además, haciendo reaccionar un derivado de piperazina o bien homopiperazina de fórmula general (V) N-acilado con un derivado de halógeno-acetilo de fórmula general (VI)





donde  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el significado arriba definido y  $R_{10}$  significa un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro. La realización de la reacción así como los disolventes y las bases empleadas son las más arriba indicadas. Por lo general es ventajoso emplear en la realización de la reacción uno de los participantes en exceso.

Los derivados N-acilados de la piperazina o bien homopiperazina de fórmula general (I) se pueden obtener además, hidrogenando un derivado de piperazina o bien homopiperazina, en el que  $R_4$  significa un grupo etilidénico, en alcoholes en presencia de catalizadores en forma en sí conocida. Catalizadores adecuados son níquel Raney ó paladio sobre carbón, sobre óxido de aluminio ó sobre gel de sílice. En lugar de paladio se pueden emplear otros catalizadores de metal noble adecuados, por ejemplo, platino. Después de separar el catalizador por filtración se elabora la solución en la forma descrita más abajo. Con este método se obtiene un producto final de fórmula general (I) en el cual  $R_4$  es un grupo etileno. Estos productos naturalmente solo se pueden obtener cuando en la fórmulas (IV) ó bien (V)  $R_4$  es un grupo etilidénico.

Los derivados N-acilados de la piperazina o bien homopiperazina de fórmula general (I) en la que  $R_5$  es un grupo alquilo superior, pero sin embargo no es ningún alilo o propargilo, se pueden obtener además, alquilando reductivamente los compuestos de fórmula general (V) con compuestos que contienen grupos oxo, por ejemplo, con aldehidos. Esta reducción se puede efectuar en presencia de medios orgánicos que actúen ellos mismos reductivamente, por ejemplo, ácido fórmico según el método de CLARKE y ESCHWEILER, ó con hidrógeno en presencia de catalizadores de metal bajo sobrepresión.



La elaboración de la mezcla de reacción obtenida según estos métodos se efectúa como sigue: Los residuos insolubles, en caso dado existentes, por ejemplo, haluros alquílicos o bases sin reaccionar, catalizadores, sus soportes o similares se separan por filtración o bien se evaporan en vacío y se diluye con agua. El derivado de piperazina o bien de homopiperazina se aísla por filtración y se recristaliza. Por lo general, los compuestos de la invención son productos sólidos. Cuando estos productos son oleinosos se recogen preferentemente en disolventes, por ejemplo, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, tricloroetileno ó similares, ó éter, preferentemente di-isopropiléter. Estas soluciones se agitan varias veces con agua, se secan con los medios secadores usuales, por ejemplo, carbonato potásico, sulfato sódico o magnésico o similares, y después de separar por filtración se evapora. La purificación de los productos en bruto se puede efectuar por recristalización de las bases o de las sales de adición de ácido o en el caso de las bases por destilación de vía corta en alto vacío.

Las sales de adición de ácido se obtienen en la forma usual, es decir, por solución de la base en alcohol, en caso dado bajo calentamiento y adición de una solución alcohólica del ácido o de la solución del ácido en dimetilformamida o tetrametilcarbamida. Las sales cristalizan en la mayoría de los casos por sí mismas, especialmente al enfriar. Mediante adición de disolventes apolares, por ejemplo, éter o similares, se puede acelerar la precipitación de las sales de adición.

Los derivados amónicos cuaternarios de los compuestos se pueden obtener por alquilación de las bases con



agentes de alquilación usuales, tales como yoduro metílico, bromuro etílico, cloruro bencílico o similares, siempre que esto sea posible por razones estéricas.

5 A continuación se describe con más detalle la obtención de los derivados de piperazina o bien homopiperazina de la invención a base de algunos ejemplos de ejecución.

Ejemplo 1

N-n-butil-N'-3,5-dimetilbenzoil-piperazina

10 14,1 g de N-n-butilpiperazina se disuelven en 125 cc de tolueno/dimetilformamida (1:1). A esto se agregan 8 g de carbonato potásico. Se gotean entonces 20 g (en lugar de 16,9) de cloruro 3,5-dimetilbenzoílico bajo agitación. Después se agita durante 1 hora a la temperatura del baño María. Después de enfriar la solución se filtra y se evapora  
15 en vacío. El residuo se recoge en 150 cc de cloroformo y se lava con 3 x 75 cc de agua. La solución se seca con carbonato potásico, se filtra y se evapora. El residuo se recristaliza en alcohol. El producto que se obtiene en un rendimiento del 86 % funde a 139°C. El hidrocloreuro tiene un punto  
20 de fusión de 242 - 244°C.

Ejemplo 2

25 En lugar de los 14,1 g de N-n-butilpiperazina indicados en el ejemplo 1 se emplean 28,5 g, no empleándose sin embargo ningún carbonato potásico. 150 cc de benceno sirven como disolvente. La mezcla de reacción se agita a la temperatura del baño María durante mas de 6 horas, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se recoge en agua y con ácido clorhídrico se ajusta a un pH de 3. Después se agita con



3 x 75 cc de cloroformo. La fase acuosa se pone alcalina, bajo enfriamiento con solución saturada de carbonato potásico y nuevamente se agita con 5 x 50 cc de cloroformo. Después de secar la fase clorofórmica con carbonato potásico se filtra, se evapora y el residuo se recrystaliza en alcohol. El producto obtenido en un rendimiento del 79 % tiene un punto de fusión de 139°C.

Ejemplo 3

N-n-hexil-N'-3,4,5-trimetoxibenzoil-piperazina

16,9 g de N-n-hexilpiperazina se disuelven en 200 cc de benceno/dimetilformamida (3:2) y se mezcla con 12 cc de trietilamina. Después se gotean lentamente bajo agitación 23,5 g de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico. Seguidamente se agita durante 6 horas a la temperatura del baño María. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recoge en agua. Después se extrae con 5 x 125 cc de cloroformo, la fase clorofórmica se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo se recrystaliza. El producto obtenido en un rendimiento del 72 % funde a 144°C.

Se prepararon las siguientes sales de adición de ácido:

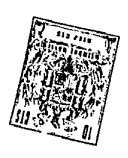
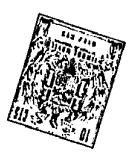
- Hidrocloruro, punto de fusión 257°C,
- Monofosfato, punto de fusión más de 300°C (descomposición),
- Nicotinato (por reacción de la base en alcohol con ácido nicotínico), punto de fusión mas de 290°C (descomp.).

Ejemplos 4 - 16

Los compuestos mencionados en la tabla I se obtuvieron en la forma descrita en el ejemplo 3.

T a b l a 1

| Ejemplo | R <sub>1</sub>                      | R <sub>2</sub>    | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | n | R <sub>5</sub>                                | Rendimiento % | Punto de fusión base | Sal | Punto de fusión de la sal |
|---------|-------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|---|---|---------------|----------------------|-----|---------------------------|
| 4       | 3-Cl                                | 4-Cl              | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 60            | 106                  | HCl | 237                       |
| 5       | 3-Cl                                | 4-CH <sub>3</sub> | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 52            | 144                  | HBr | 288                       |
| 6       | 3-CF <sub>3</sub>                   | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 49            | 166                  | HCl | 300 (desc.)               |
| 7       | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 46            | 121                  | HCl | 288                       |
| 8       | 4-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>  | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 65            | 106                  | HCl | 292                       |
| 9       | 4-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 70            | 117                  | HCl | 273                       |
| 10      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 51            | 128                  | HCl | 300 (desc.)               |
| 11      | 4-n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 44            | 136                  | HCl | 300 (desc.)               |
| 12      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | 3-Cl              | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 38            | 126                  | HCl | 300 (desc.)               |
| 13      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>              | 66            | 137                  | HCl | 300                       |
| 14      | 3-Cl                                | 4-Cl              | 5-Cl           | -              | 1 | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>              | 52            | Acete                | HBr | 292                       |
| 15      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | H                 | H              | -              | 1 | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub><br>(alilo)      | 60            | Acete                | HCl | 288                       |
| 16      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | H                 | H              | -              | 1 | C <sub>3</sub> H <sub>3</sub><br>(propargilo) | 46            | 100-106              | HCl | 251                       |
|         |                                     |                   |                |                |   |   |               |                      |     | 205                       |





T a b l a 1

| Ejemplo | R <sub>1</sub>                      | R <sub>2</sub>    | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | n | R <sub>5</sub>                           |
|---------|-------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|---|--|
| 4       | 3-Cl                                | 4-Cl              | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>         |
| 5       | 3-Cl                                | 4-CH <sub>3</sub> | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>         |
| 6       | 3-CF <sub>3</sub>                   | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>         |
| 7       | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>         |
| 8       | 4-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>  | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>         |
| 9       | 4-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>         |
| 10      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>         |
| 11      | 4-n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>         |
| 12      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | 3-Cl              | H              | -              | 1 | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>         |
| 13      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | H                 | H              | -              | 1 | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>         |
| 14      | 3-Cl                                | 4-Cl              | 5-Cl           | -              | 1 | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>         |
| 15      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | H                 | H              | -              | 1 | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub><br>(alilo) |
| 16      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | H                 | H              | -              | 1 | C <sub>3</sub> H <sub>3</sub><br>(propa) |



1

| R <sub>5</sub>                                | Rendimiento % | Punto de fusión base | Sal | Punto de fusión de la sal |
|---|---------------|----------------------|-----|---------------------------|
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 60            | 106                  | HCl | 237                       |
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 52            | 144                  | HBr | 288                       |
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 49            | 166                  | HCl | 300 (desc.)               |
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 46            | 121                  | HCl | 288                       |
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 65            | 106                  | HCl | 292                       |
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 70            | 117                  | HCl | 273                       |
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 51            | 128                  | HCl | 300 (desc.)               |
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 44            | 136                  | HCl | 300 (desc.)               |
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 38            | 126                  | HCl | 300 (desc.)               |
| n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>              | 66            | 137                  | HCl | 300                       |
| n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>              | 52            | Aceite               | HBr | 292                       |
|   |               |                      | HCl | 288                       |
| C <sub>3</sub> H <sub>5</sub><br>(alilo)      | 60            | Aceite               | HCl | 251                       |
| C <sub>3</sub> H <sub>3</sub><br>(propargilo) | 46            | 100-106              | HCl | 205                       |



Los ácidos o bien cloruros de ácido correspondientes a la fórmula general (V), empleados en los ejemplos de arriba están descritos en la literatura o los cloruros de ácido se pueden obtener en forma conocida mediante cloruro tiónílico (Ejemplos 13, 17; p.f. 121°C/6 mm).

Ejemplo 17

N-metil-N'-4-n-octilbenzoilhomopiperazina

22,6 g de N-metil-homopiperazina se disuelven en 175 cc de benceno/dimetilformamida (3:2) y se mezcla con 12 cc de trietilamina. Bajo agitación se gotean 28 g (en lugar de 25,3) de cloruro n-octílico. A la temperatura del baño María se sigue agitando durante 6 horas. La mezcla de reacción se evapora. El residuo oleaginoso se recoge con 200 cc de agua. Después se extrae el producto, se seca con sulfato de magnesio o carbonato potásico, se filtra y el agente de extracción se evapora. La recristalización del producto es difícil, su punto de fusión se encuentra en unos 98°C. Por esta razón el producto se destila en alto vacío en el tubo esférico, p.eb. 112-120°C. El rendimiento asciende a un 72 %.

Además se prepararon las siguientes sales de adición:

- Hidrocloruro, punto de fusión 188°C (metanol),
- Citrato, punto de fusión unos 120 - 130°C,
- Naftalin-2-sulfonato, punto de fusión 181 - 183°C
- Nicotinato, punto de fusión unos 285 - 288°C (desc.).

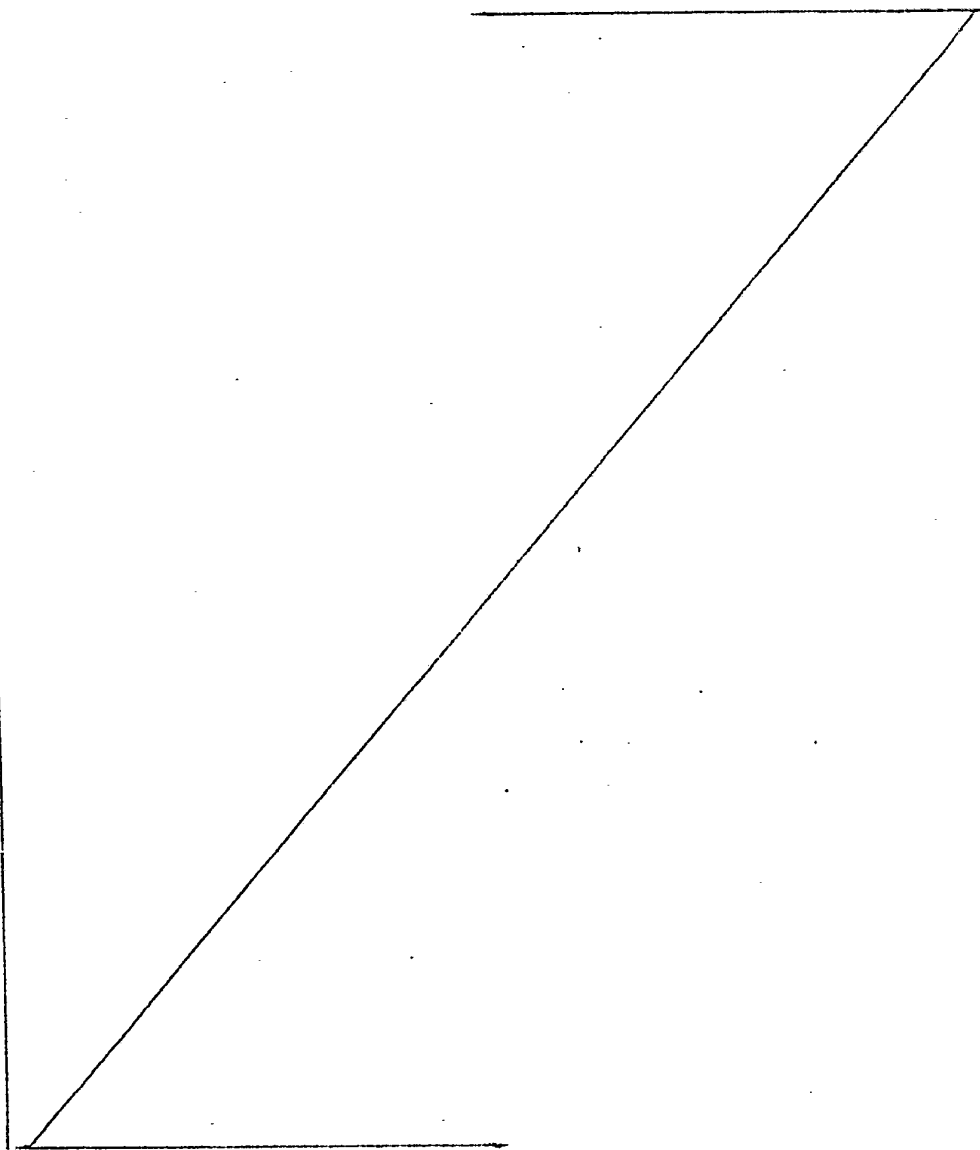
El tanato se puede obtener por reacción del producto con ácido tánico en solución acuoso-alcohólica. Para ello se disuelven 3,16 g de la base en 75 cc de alcohol caliente y se mezcla con 9,5 g de ácido tánico. La mezcla de reac-



ción se evapora hasta sequedad. Debido al contenido de ácido tánico el producto no se puede definir químicamente con exactitud. Es de solubilidad relativamente difícil, muestra sin embargo, en administración oral un efecto de larga duración.

Ejemplos 18 - 26

Los compuestos mencionados en la tabla 2 se pueden obtener en la forma descrita en el ejemplo 3.

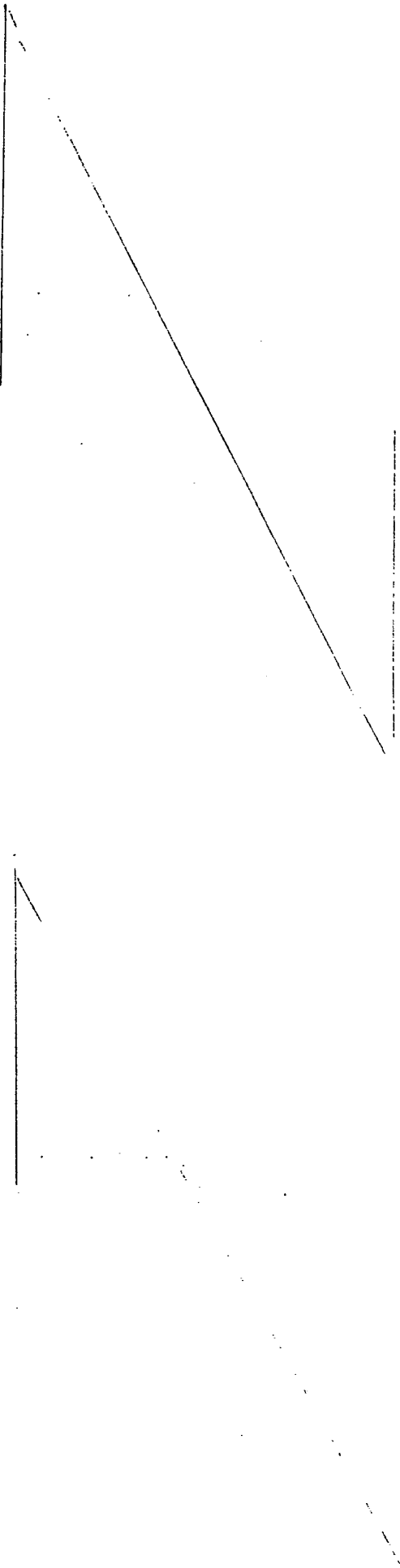




1 a 2



| Ejemplo | R <sub>1</sub>                      | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub>                   | n | Rendimiento % | Punto de fusión de la base | Sal | Punto de fusión de la sal |
|---------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|---|---------------|----------------------------|-----|---------------------------|
| 18      | 4-i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | H              | H              | -              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2 | 62            | 112                        | HCl | 196                       |
| 19      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | H              | H              | -              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2 | 58            | 121                        | HCl | 151                       |
| 20      | 4-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | H              | H              | -              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2 | 49            | 98                         | HCl | 170 - 180                 |
| 21      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | H              | H              | -              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2 | 44            | 72                         | HCl | 160 - 165                 |
| 22      | 4-n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | H              | H              | -              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2 | 38            | 70                         | HCl | 170                       |
| 23      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | H              | H              | -              | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | 2 | 66            | 72 - 75                    | HCl | 150 - 160                 |
| 24      | 4-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>  | H              | H              | -              | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | 2 | 66            | 78                         | HCl | 120                       |
| 25      | 4-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | H              | H              | -              | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> |   | 49            | Aceite                     | HCl | 115                       |
| 26      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | H              | H              | -              | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | 2 | 46            | Aceite                     | HCl | 98 - 102                  |





1 a

2

| Ejemplo | $R_1$                               | $R_2$ | $R_3$ | $R_4$ | $R_5$                            | n |
|---------|-------------------------------------|-------|-------|-------|----------------------------------|---|
| 18      | 4-i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | H     | H     | -     | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2 |
| 19      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | H     | H     | -     | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2 |
| 20      | 4-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | H     | H     | -     | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2 |
| 21      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | H     | H     | -     | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2 |
| 22      | 4-n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | H     | H     | -     | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2 |
| 23      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | H     | H     | -     | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | 2 |
| 24      | 4-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>  | H     | H     | -     | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | 2 |
| 25      | 4-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | H     | H     | -     | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> |   |
| 26      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | H     | H     | -     | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | 2 |



2

| n  | Rendimiento % | Punto de fusión de la base | Sal | Punto de fusión de la sal |
|----|---------------|----------------------------|-----|---------------------------|
| 2  | 62            | 112                        | HCl | 196                       |
| 2  | 58            | 121                        | HCl | 151                       |
| 2  | 49            | 98                         | HCl | 170 - 180                 |
| 2  | 44            | 72                         | HCl | 160 - 165                 |
| 2  | 38            | 70                         | HCl | 170                       |
| 2  | 66            | 72 - 75                    | HCl | 150 - 160                 |
| 2  | 66            | 78                         | HCl | 120                       |
| 49 |               | Aceite                     | HCl | 115                       |
| 2  | 46            | Aceite                     | HCl | 98 - 102                  |



Ejemplo 27

72 g de N-(2,6-dicloroanilina)-acetil-piperazina se disuelven en 500 cc de tolueno/dimetilformamida ( 3:2 ) y se mezcla con 25 cc de trietilamina. A esto se gotean bajo agitación 64 g de cloruro 4-n-octilbenzoílico, disueltos en 100 cc de benceno. Se sigue agitando la mezcla de reacción aún durante 5 horas, inicialmente a temperatura ambiente y más adelante a la temperatura de ebullición del baño María. La mezcla de reacción se evapora ampliamente, se filtra, se diluye con 200 cc de benceno y nuevamente se evapora. El residuo se recoge en 1 litro de agua, se agita durante media hora y finalmente se extrae cinco veces con 200 cc de cloroformo. La fase orgánica se seca con carbonato potásico, se filtra y se evapora. El residuo se recristaliza en metanol. El producto obtenido en un rendimiento del 74 % tiene un punto de fusión de 128°.

Se prepararon las siguientes sales de adición de ácido:

Hidrocloruro, punto de fusión 247°C

Hidrobromuro, punto de fusión 292°C (desc.).

La N-(2,6-dicloroanilina)-acetil-piperazina empleada como producto de partida se obtiene de N-bencilpiperazina y N-cloroacetil-2,6-xilidina, y esto en solución bencénica en presencia de trietilamina. El producto obtenido de esta manera en un rendimiento del 72 % tiene un punto de fusión de 144°C. El grupo bencílico se disocia a 40°C en un autoclave de baja presión a 5 - 7 atmósferas en una atmósfera de hidrógeno por deshidrogenación. La mezcla de reacción se filtra, se evapora y el producto obtenible en un rendimiento del 92 % después de recristalizar en alcohol, tiene un punto de



fusión de 117°.

Los derivados de partida análogos de fórmula general (III) se pueden obtener en la forma anteriormente descrita. Los datos físicos se han resumido en la tabla 3.

5

T A B L A 3

| Ejemplo | n | R <sub>6</sub>    | R <sub>7</sub>    | Rendimiento % | Punto de fusión |
|---------|---|-------------------|-------------------|---------------|-----------------|
| 27/a    | 1 | 2-Cl              | 6-CH <sub>3</sub> | 71            | 139             |
| 27/b    | 2 | 2-Cl              | 6-Cl              | 46            | 157             |
| 27/c    | 2 | 2-Cl              | 6-CH <sub>3</sub> | 49            | 166             |
| 10 27/d | 2 | 2-CH <sub>3</sub> | 6-CH <sub>3</sub> | 57            | 144             |
| 27/e    | 1 | H                 | 3-CF <sub>3</sub> | 62            | 155             |
| 27/f    | 2 | H                 | 3-CF <sub>3</sub> | 64            | 159             |
| 27/g    | 1 | 3-Cl              | 4-Cl              | 58            | 169             |
| 27/h    | 1 | H                 | 4-Cl              | 60            | 180             |

15

Ejemplo 28

N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-piperazina-N'-[α-acetil-(2-cloro-6-metil)-anilida]

20

26,8 g de N-(2-cloro-6-metilanilina)-acetilpiperazina (ejemplo 27/a) se disuelven en 175 cc de benceno/dimetilformamida (3:2) y se mezcla con 10 cc de trietilamina. Se agregan bajo agitación, gota a gota, 23,1 g de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico, disueltos en 75 cc de benceno. Terminada la adición se sigue agitando durante 6 horas, al principio a temperatura ambiente mas adelante a la temperatura del baño María. La mezcla de reacción se evapora ampliamente, se diluye con 200 cc de benceno, de nuevo se evapora y se agita durante media hora con 250 cc de agua. La mezcla se

25



agita con 5 x 75 cc de cloroformo. La fase orgánica se seca con sulfato sódico se filtra y se elabora como arriba descrito. El producto, obtenido en un rendimiento del 73 %, tiene un punto de fusión de  $134^{\circ}\text{C}$ . El hidrocloreuro funde a  $234^{\circ}\text{C}$ .

#### Ejemplo 29

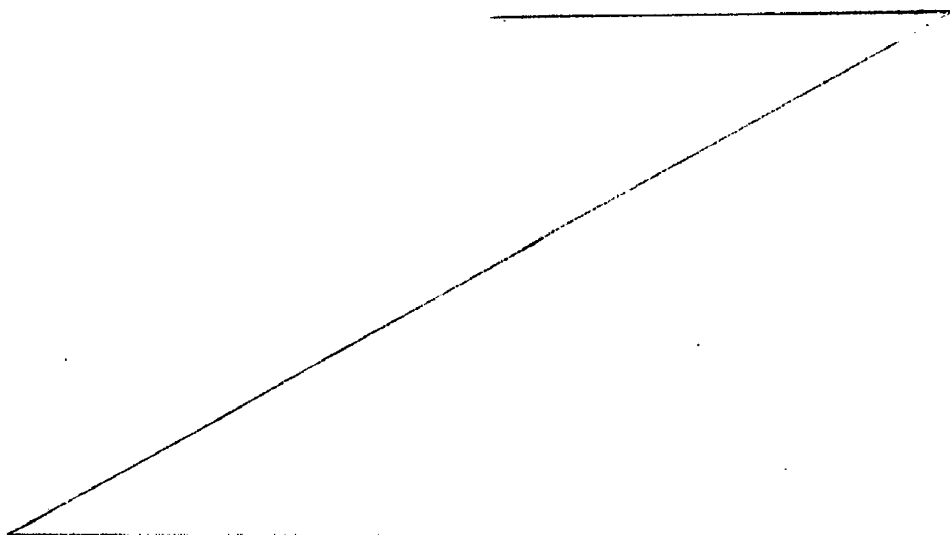
En lugar de la trietilamina descrita en el ejemplo 28 se trabaja con 8 cc de diisopropilmetilamina. El producto obtenido en un rendimiento del 75 % funde a  $134^{\circ}$  y en mezcla con el producto obtenido según el ejemplo 28 no muestra ninguna depresión del punto de fusión.

#### Ejemplo 30

En lugar del cloroformo empleado en el ejemplo 28 se agita con tricloroetileno. Los rendimientos son prácticamente los mismos y ascienden a un 72 o bien 76 %.

#### Ejemplos 31 - 41

Análogo a los ejemplos 28 - 30 se obtienen los compuestos resumidos en la tabla 4 a continuación.





T a b l a 4

Análogo como descrito en los ejemplos 28-30 se pueden obtener los derivados correspondientes a la fórmula general (I)

| Ejemplo | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>      | R <sub>3</sub>      | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> (Fórmula (II)) |                   |   | Rendimiento % | Punto de fusión base | Sal | Punto de fusión de la sal |
|---------|------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------------|-------------------|---|---------------|----------------------|-----|---------------------------|
|         |                                    |                     |                     |                | R <sub>6</sub>                | R <sub>7</sub>    | n |               |                      |     |                           |
| 31      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H                   | H                   | -              | 2-Cl                          | 6-Cl              | 1 | 58            | 152                  | HCl | 239                       |
| 32      | 4-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | H                   | H                   | -              | 2-Cl                          | 6-CH <sub>3</sub> | 1 | 59            | 148                  | HCl | 197                       |
| 33      | 4-1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H                   | H                   | -              | 2-Cl                          | 6-Cl              | 1 | 62            | 141                  | HCl | 241                       |
| 34      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | -              | 2-CH <sub>3</sub>             | 6-CH <sub>3</sub> | 1 | 66            | 156                  | HCl | 199                       |
| 35      | 3-CH <sub>3</sub> O                | 4-CH <sub>3</sub> O | 5-CH <sub>3</sub> O | -              | 2-Cl                          | 6-CH <sub>3</sub> | 2 | 46            | 136                  | HBr | 243                       |
| 36      | 3-CH <sub>3</sub> O                | 4-CH <sub>3</sub> O | 5-CH <sub>3</sub> O | -              | 2-Cl                          | 6-Cl              | 2 | 40            | 160                  | HBr | 257                       |
| 37      | 4-Cl                               | H                   | H                   | -              | 2-Cl                          | 2-CH <sub>3</sub> | 2 | 43            | 157                  | HBr | 252                       |
| 38      | 3-CF <sub>3</sub>                  | H                   | H                   | -              | 2-Cl                          | 6-CH <sub>3</sub> | 2 | 46            | 129                  | HBr | 285 (desc.)               |
| 39      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | -              | 3-CF <sub>3</sub>             | H                 | 2 | 39            | 124                  | HBr | 283                       |
| 40      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | -              | 4-Cl                          | H                 | 2 | 52            | 136                  | HBr | 298 (desc.)               |
| 41      | 3-CH <sub>3</sub> O                | 4-CH <sub>3</sub> O | 5-CH <sub>3</sub> O | -              | 2-CH <sub>3</sub>             | 6-CH <sub>3</sub> | 2 | 59            | 147                  | HBr | 285 (desc.)               |



T a b l a 4

Análogo como descrito en los ejemplos 28-30 se pueden obtener los derivados

| Ejemplo | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>      | R <sub>3</sub>      | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> (Fórmula) |
|---------|------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------|
|         |                                    |                     |                     |                | R <sub>6</sub>           |
| 31      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H                   | H                   | -              | 2-Cl                     |
| 32      | 4-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | H                   | H                   | -              | 2-Cl                     |
| 33      | 4-i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H                   | H                   | -              | 2-Cl                     |
| 34      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | -              | 2-CH <sub>3</sub>        |
| 35      | 3-CH <sub>3</sub> O                | 4-CH <sub>3</sub> O | 5-CH <sub>3</sub> O | -              | 2-Cl                     |
| 36      | 3-CH <sub>3</sub> O                | 4-CH <sub>3</sub> O | 5-CH <sub>3</sub> O | -              | 2-Cl                     |
| 37      | 4-Cl                               | H                   | H                   | -              | 2-Cl                     |
| 38      | 3-CF <sub>3</sub>                  | H                   | H                   | -              | 2-Cl                     |
| 39      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | -              | 3-CF <sub>3</sub>        |
| 40      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | -              | 4-Cl                     |
| 41      | 3-CH <sub>3</sub> O                | 4-CH <sub>3</sub> O | 5-CH <sub>3</sub> O | -              | 2-CH <sub>3</sub>        |



4

o<sub>2</sub> derivados correspondientes a la fórmula general (I)

| R <sub>5</sub> (Fórmula (II)) |                   | n | Rendimiento<br>% | Punto de fusión<br>base | Sal | Punto de fusión<br>de la sal |
|-------------------------------|-------------------|---|------------------|-------------------------|-----|------------------------------|
| R <sub>6</sub>                | R <sub>7</sub>    |   |                  |                         |     |                              |
| 2-Cl                          | 6-Cl              | 1 | 58               | 152                     | HCl | 239                          |
| 2-Cl                          | 6-CH <sub>3</sub> | 1 | 59               | 148                     | HCl | 197                          |
| 2-Cl                          | 6-Cl              | 1 | 62               | 141                     | HCl | 241                          |
| 2-CH <sub>3</sub>             | 6-CH <sub>3</sub> | 1 | 66               | 156                     | HCl | 199                          |
| 2-Cl                          | 6-CH <sub>3</sub> | 2 | 46               | 136                     | HBr | 243                          |
| 2-Cl                          | 6-Cl              | 2 | 40               | 160                     | HBr | 257                          |
| 2-Cl                          | 2-CH <sub>3</sub> | 2 | 43               | 157                     | HBr | 252                          |
| 2-Cl                          | 6-CH <sub>3</sub> | 2 | 46               | 129                     | HBr | 285 (desc.)                  |
| 3-CF <sub>3</sub>             | H                 | 2 | 39               | 124                     | HBr | 283                          |
| 4-Cl                          | H                 | 2 | 52               | 136                     | HBr | 298 (desc.)                  |
| 2-CH <sub>3</sub>             | 6-CH <sub>3</sub> | 2 | 59               | 147                     | HBr | 285 (desc.)                  |



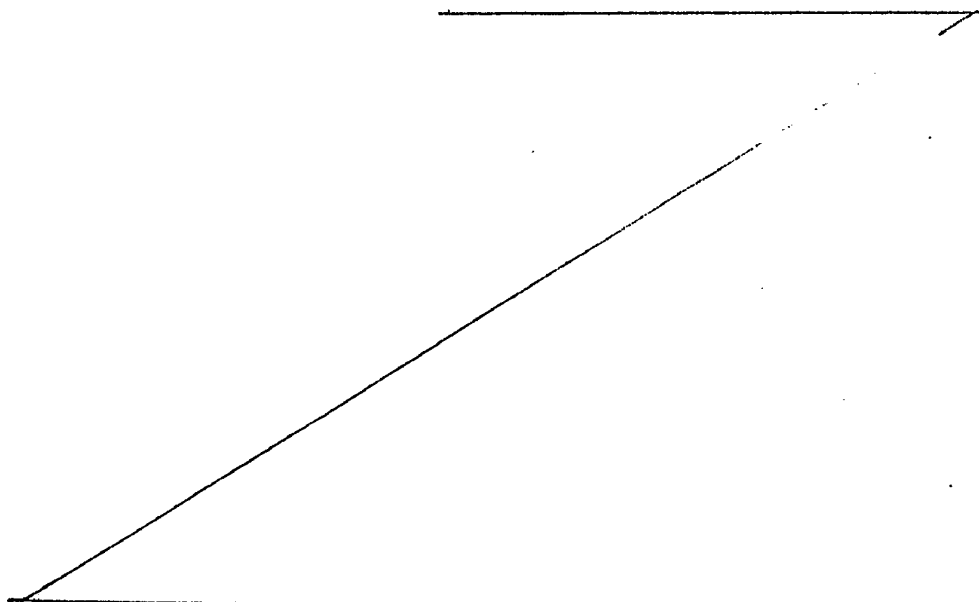
Ejemplo 42

N-metil-N'-(4-n-butilcinamoil)-piperazina

20 g de N-metilpiperazina (anhidro) se disuelven en dimetilformamida/benceno (4:1) y se mezcla con 20 cc de trietilamina. Bajo agitación se gotean 50 g (en lugar de 44,5) de cloruro 4-n-butilcinamónico, al principio a temperatura ambiente y después a la temperatura del baño María. Terminada la adición se sigue agitando a la temperatura del baño María durante 6 horas. La mezcla de reacción se evapora fuertemente en vacío, se diluye con 200 cc de benceno y nuevamente se evapora. Esta operación se repite dos veces. El producto en bruto obtenido en un rendimiento del 72 % se recristaliza en metanol/etanol. El producto funde a 124°C, el punto de fusión del hidrocloreuro es de 234 - 236°C.

15 Ejemplos 43 - 51

Los compuestos resumidos en la siguiente tabla 5 se obtienen en la forma descrita en el ejemplo 42.





T a b l a 5

| Ejemplo | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>      | R <sub>3</sub>      | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub>                                | n | Rendimiento % | Punto de fusión base | Sal               | Punto de fusión de la sal |
|---------|------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|---|---|---------------|----------------------|-------------------|---------------------------|
| 43      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H                   | H                   | CH = CH        | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | 1 | 57            | 112                  | HCl               | 285                       |
| 44      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H                   | H                   | CH = CH        | CH <sub>3</sub>                               | 2 | 62            | 121                  | HCl               | 235                       |
| 45      | 4-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 1 | 73            | 98                   | HCl               | 219                       |
| 46      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 1 | 66            | 88                   | HCl               | 233                       |
| 47      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub><br>(alilo)      | 1 | 66            | 100                  | HCl               | ~ 280 (desc.)             |
| 48      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | C <sub>3</sub> H <sub>3</sub><br>(propargilo) | 1 | 68            | 115                  | HCl               | ~ 250 (desc.)             |
| 49      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | n-C <sub>6</sub> H <sub>17</sub>              | 1 | 72            | 01                   | HCl <sup>1)</sup> | ~ 195 - 200               |
| 50      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | CH <sub>3</sub>                               | 1 | 74            | 01                   | HCl <sup>2)</sup> | ~ 205                     |
| 51      | 3-CH <sub>3</sub> O                | 4-CH <sub>3</sub> O | 5-CH <sub>3</sub> O | CH = CH        | CH <sub>3</sub>                               | 1 | 44            | 113                  | HCl               | 255                       |

1) Otras sales: Naftalin-2-sulfonato 300  
Embonato (al 95%) 300

2) Otras sales: HBr 242; Citrato; indefinido; unos 100;  
Monofosfato 290 (desc.).



T a b l a 5

| Ejemplo | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>      | R <sub>3</sub>      | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub>                                | n |
|---------|------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|---|---|
| 43      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H                   | H                   | CH = CH        | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | 1 |
| 44      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H                   | H                   | CH = CH        | CH <sub>3</sub>                               | 2 |
| 45      | 4-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | 1 |
| 46      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>              | 1 |
| 47      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub><br>(alilo)      | 1 |
| 48      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | C <sub>3</sub> H <sub>3</sub><br>(propargilo) | 1 |
| 49      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>              | 1 |
| 50      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H                   | H                   | CH = CH        | CH <sub>3</sub>                               | 1 |
| 51      | 3-CH <sub>3</sub> O                | 4-CH <sub>3</sub> O | 5-CH <sub>3</sub> O | CH = CH        | CH <sub>3</sub>                               | 1 |

1) Otras sales: Naftalin-2-sulfonato 300  
Embonato (al 95%) 300

2) Otras sales: HBr 242; Citrato; indefinido; unos 100;  
Monofosfato 290 (desc.).



5

| n | Rendimiento % | Punto de fusión base | Sal    | Punto de fusión de la sal |
|---|---------------|----------------------|--------|---------------------------|
| 1 | 57            | 112                  | HCl    | 285                       |
| 2 | 62            | 121                  | HCl    | 235                       |
| 1 | 73            | 98                   | HCl    | 219                       |
| 1 | 66            | 88                   | HCl    | 233                       |
| 1 | 66            | 100                  | HCl    | ~ 280 (desc.)             |
| 1 | 68            | 115                  | HCl    | ~ 250 (desc.)             |
| 1 | 72            | 01                   | HCl 1) | ~ 195 - 200               |
| 1 | 74            | 01                   | HCl 2) | ~ 205                     |
| 1 | 44            | 113                  | HCl    | 255                       |



Los derivados de ácido cinamónico en caso dado necesarios como productos de partida para la obtención de los compuestos de la invención se pueden obtener de los aldehidos conocidos por la literatura según el método de Perkin o según el método de Perkin modificado (Org. Reactions Vol. I pág. 210) ó de haluros 4-alkilbencílicos por el método de urotropina. El ácido 4-n-butilcinamónico obtenido según estos métodos tiene un punto de fusión de unos 98°C. De este ácido se puede obtener mediante cloruro tionílico el cloruro de ácido en un rendimiento del 98 %, que es de difícil destilación. El derivado de ácido cinamónico obtenible del cloruro 4-n-octilbencílico a través del benzaldehido correspondiente no aislado, en un rendimiento del 76 %, funde a 108°C. Su cloruro de ácido se puede destilar en una atmósfera de nitrógeno (p.eb. 112°C/6 mm). Las piperazinas N-sustituidas están descritas en la literatura o bien se obtienen de N-carboetoxipiperazina por reacción con bromuro alílico ó bien propargílico y ulterior hidrólisis con cuidado.

Ejemplo 52

N-metil-N'-(4-n-octilfenilpropionil)-piperazina

6,84 g de hidrocloreuro de N-metil-N'-(4-n-octilcinamoil)-piperazina obtenida según el ejemplo 50 se hidrogenan a 40° en metanol con un catalizador de Pd(5%)/C en un aparato agitador en la forma usual. Después de enfriar la mezcla de reacción y separar el catalizador por filtración se obtiene el producto como hidrocloreuro que, recristalizado en alcohol/metanol tiene un punto de fusión de 239°C.



Ejemplo 53

N-metil-N'-(4-n-octilcinamoil)-piperazina

16,3 g de N-(4-n-octilcinamoil)-piperazina (obte-  
nida de N-carboetoxi-piperazina por reacción con cloruro 4-n-  
5 octilcinamoilico en presencia de diisopropilmetilamina y ul-  
terior hidrólisis cuidadosa en presencia de un tampón de ace-  
tato; rendimiento 38 %) se disuelven en 200 cc de tetrametil-  
carbamida y se mezcla con 7 g de carbonato potásico. A esto  
se gotean lentamente 10 cc (en lugar de 7 g) de ioduro metí-  
10 lico. Después se agita durante 4 horas a la temperatura del  
baño María. La mezcla de reacción se evapora, se recoge en  
100 cc de agua, se agita con 2 x 50 cc de cloroformo, se pone  
alcalino y finalmente se aísla el producto con diisopropil-  
éter. El producto en bruto transformado en el hidrocloruro  
15 no es totalmente unitario según el cromatograma de capa del-  
gada. Por esta razón, bajo control de cromatografía de capa  
delgada se recristaliza en metanol. Muestra un punto de fu-  
sión de unos 205°C. El naftalin-2-sulfonato funde a 273 -  
275°C.

20 Ejemplo 54

De 15,1 g de N-(n-4-hexilcinamoil)-piperazina en  
presencia de 0,1 g de ioduro sódico se puede obtener con bro-  
muro n-butílico en la forma descrita en el ejemplo 53 el  
producto correspondiente al ejemplo 45 en un rendimiento del  
25 52 %. Los puntos de fusión y los puntos de fusión mixtos de  
los compuestos obtenidos en forma independiente entre si son  
idénticos.



Ejemplo 55

De 16,3 g de N-(n-4-octilcinamoil)-piperazina en presencia de 0,1 g de ioduro sódico se puede obtener en la forma describe en el ejemplo 53 con bromuro alílico el producto descrito en el ejemplo 47 en un rendimiento del 48 %. Los puntos de fusión y los puntos de fusión mixtos de los derivados obtenidos en forma independiente entre si son idénticos.

Ejemplo 56

16,3 g de N-(n-octilcinamoil)-piperazina se calientan con 75 cc de ácido fórmico y 1 cc de formaldehído en el baño Maria durante 24 horas. Después de evaporar la mezcla de reacción se recoge en agua, se pone alcalino y se extrae con diisopropiléter. Se obtiene el producto descrito en el ejemplo 50 en un rendimiento del 32 %.

Ejemplo 57

El producto de partida N-(4-n-octilbenzoil)-piperazina, punto de fusión unos 240°C, empleado como producto de partida para este ejemplo, se puede obtener en la forma descrita en el ejemplo 53 de cloruro 4-n-octilbenzoilico y piperazina. El producto de partida se puede obtener sin embargo también haciendo reaccionar N-bencilpiperazina con cloruro 4-n-octilbenzoilico en dimetilformamida. El producto intermedio asi obtenido, la N-bencil-N'-(4-n-octilbenzoil)-piperazina, no se purifica sino simplemente se lava con alcohol y a continuación se desbenciliza en metanol (50 veces en exceso) a 100° con Pd (5%)/C como catalizador en el autoclave de agitación. El rendimiento asciende a un 70 %.



30,1 g de la N-(4-n-octilbenzoil)-piperazina obtenida en la forma de arriba se N-metiliza según el método de Clarke y Eschweiler. El producto de reacción se elabora en la forma usual. El rendimiento en N-(4-n-octilbenzoil)-N'-metilpiperazina asciende a un 72 %. El hidrocloreuro del producto tiene un punto de fusión de 205 - 206°C.

Ejemplo 58

N-(4-n-octilbenzoil)-N'-etilpiperazina

15 g de N-(4-n-octilbenzoil)-piperazina se disuelven en 250 cc de alcohol y se mezcla con 5 g de acetaldehído. La mezcla de reacción se hidrogena en presencia de níquel Raney con una sobrepresión del hidrógeno en un autoclave de agitación. El producto de reacción obtenido se elabora en la forma descrita varias veces en los ejemplos de arriba. El producto obtenible en un rendimiento del 42 % tiene un punto de fusión de 188°C. La sal de adición con ácido p-toluenosulfónico funde a 288 - 294°C.

Ejemplo 59

30,1 g de N-(n-octilbenzoil)-piperazina en 250 cc de benceno/dimetilformamida (3 : 1) se mezclan con 10 cc de trietilamina. A esto se agregan lentamente 19,8 g de N-(α-cloroacetyl)-2,6-dimetilanilina. Después de elaborar el producto de reacción en la forma arriba descrita se obtiene el compuesto deseado como base en un rendimiento del 62 % y un punto de fusión de 202°C. El hidrocloreuro tiene un punto de fusión de 310°C (descomposición).



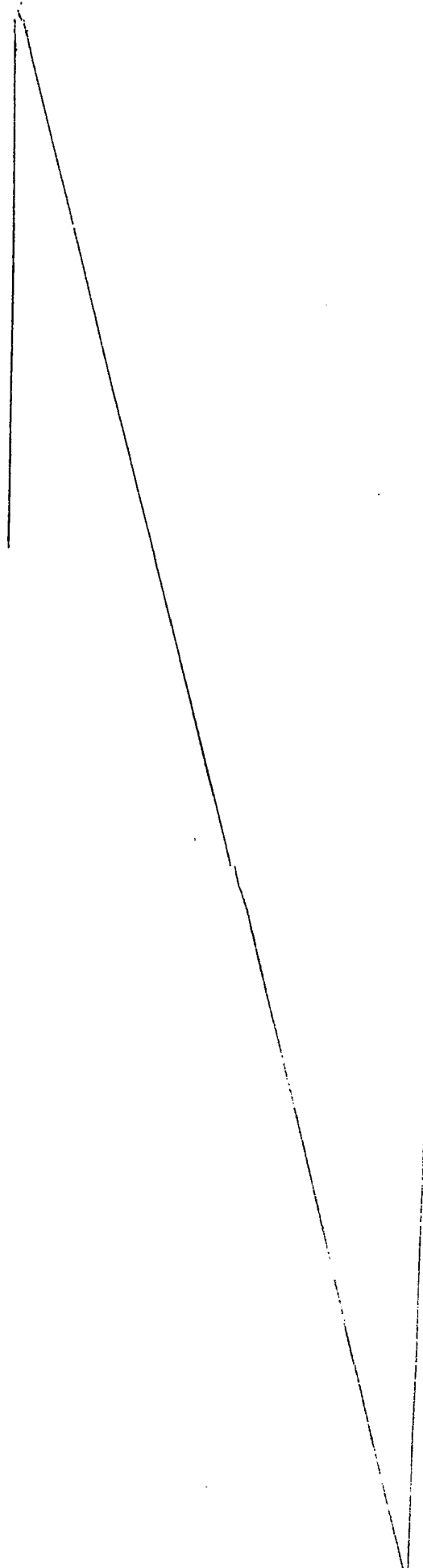
Ejemplos 60 - 65

En la forma descrita en el ejemplo 59 se pueden obtener los compuestos de los ejemplos 60 - 65 resumidos en la tabla 6.



a b l a 6

| Ejemplo | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R (Fórmula (II)) |                                    | Rendimiento % | Punto de fusión base | Sal | Punto de Fusión de la sal |
|---------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|------------------------------------|---------------|----------------------|-----|---------------------------|
|         |                                    |                |                |                | R <sub>6</sub>   | R <sub>7</sub>                     |               |                      |     |                           |
| 60      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H              | H              | -              | Cl               | CH <sub>3</sub>                    | 61            | 123                  | HCl | ca. 296                   |
| 61      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H              | H              | -              | Cl               | Cl                                 | 70            | 136                  | HCl | 292                       |
| 62      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H              | H              | -              | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    | 62            | 155                  | HCl | 266 (desc.)               |
| 63      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H              | H              | -              | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    | 55            | 142                  | HCl | 288 (desc.)               |
| 64      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H              | H              | CH = CH        | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    | 48            | 128                  | HCl | 275 (desc.)               |
| 65      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H              | H              | -              | H                | O-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | 29            | 130                  | HBr | 290 (desc.)               |





| Ejemplo | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R (F6r<br>R <sub>6</sub> ) |
|---------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------|
| 60      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H              | H              | -              | Cl                         |
| 61      | 4-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | H              | H              | -              | Cl                         |
| 62      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H              | H              | -              | CH <sub>3</sub>            |
| 63      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H              | H              | -              | CH <sub>3</sub>            |
| 64      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H              | H              | CH = CH        | CH <sub>3</sub>            |
| 65      | 4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | H              | H              | -              | H                          |



a 6

| R (Fórmula (II)) |                                    | Rendimiento<br>% | Punto de fusión<br>base | Sal | Punto de Fusión<br>de la sal |
|------------------|------------------------------------|------------------|-------------------------|-----|------------------------------|
| R <sub>6</sub>   | R <sub>7</sub>                     |                  |                         |     |                              |
| Cl               | CH <sub>3</sub>                    | 61               | 123                     | HCl | ca. 298                      |
| Cl               | Cl                                 | 70               | 136                     | HCl | 292                          |
| CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    | 62               | 155                     | HCl | 266 (desc.)                  |
| CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    | 55               | 142                     | HCl | 288 (desc.)                  |
| CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    | 48               | 128                     | HCl | 275 (desc.)                  |
| H                | O-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | 29               | 130                     | HBr | 290 (desc.)                  |



Ejemplo 66

5 Este ejemplo es una modificación de los ejemplos 53, 54, 55 y 59. En benceno, como disolvente, se hacen reaccionar los derivados de piperazina que sirven como productos de partida en una proporción molar de 1 : 1 con alcoholato  
10 sódico, hidruro de sodio ó amida sódica y a continuación se hace reaccionar con ioduro metílico, bromuro butílico o bien con los derivados de N-cloroacetilxilidina sustituidos. Los rendimientos son aquí en un 5 - 8 % mejores. Los productos asi obtenidos son según punto de fusión y punto de fusión mixto idénticos con los compuestos obtenidos en forma independiente.

Ejemplo 67

N-metil-N'-(4-n-octilbenzoil)-homopiperazina

15 11,3 g de N-metilhomopiperazina se recogen en 150 cd de tolueno y se mezcla con 0,05 g de hidruro sódico o amida sódica. A la mezcla de reacción se agregan 25 g (unos 100 % en exceso) de 4-n-octilbenzoato de metilo. La mezcla de reacción se hierve en un aparato para deshidratación azeotrópica durante 30 horas. La solución orgánica enfriada se  
20 agita con ácido clorhídrico al,10 % (10 x 50 cc). La solución acuosa se agita entonces con 200 cc de éter; el extracto orgánico se evapora ampliamente. El hidrocioruro del producto en bruto así obtenido tiene un punto de fusión de 182 -  
25 183<sup>o</sup>C. Después de recrystalizar en metanol sube el punto de fusión a 187 - 188 C. El producto asi obtenido es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 17.



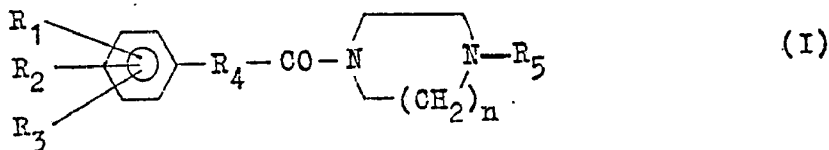
Ejemplo 6B

La N-(3-trifluormetilbenzoil)-N'-[  $\alpha$ -acetil-2,6-dicloroanilida ]-homopiperazina se puede obtener de N-[  $\alpha$ -acetil-2,6-dicloroanilida ]-homopiperazina y cloruro m-trifluorbenzoilico en la forma descrita en el ejemplo 3.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo 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 una solicitud de Patente presentada en la República Federal Alemana con fecha 29 de enero de 1973 bajo en número P 23 04 155.6, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS, A BASE DE PIPERAZINA U HOMOPIPERAZINA N-ACILADAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, a base de piperazina u homopiperazina N-aciladas de fórmula general (I)

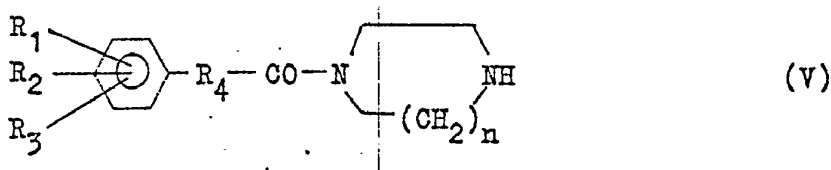


*m/c*

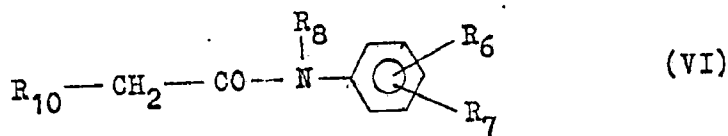




donde  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  y  $n$  tienen el significado arriba definido y  $R_9$  significa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, o bien un derivado de piperazina o bien homopiperazina N-acilado de fórmula general (V)



se N-acila en el átomo de nitrógeno secundario, teniendo  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $n$  el significado arriba definido, o bien un derivado de piperazina o bien homopiperazina N-acilado de fórmula general (V) se hace reaccionar con un derivado halogeno-acetílico de fórmula general (VI)



donde  $R_6, R_7$  y  $R_8$  tienen el significado arriba definido y  $R_{10}$  significa un átomo de halógeno.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_4$  significa un grupo etilidénico se hidrogena.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un derivado de piperazina o bien homopiperazina N-acilado de la fórmula general (V) de arriba se alquila reductivamente con compuestos que contienen grupos oxo.

4.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, a base de piperazina u homopiperazina N-acila-

mce

14 FEB. 1976



das tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 31 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 FEB. 1976

ICHTHYOL-GESELLSCHAFT CORDES,  
HERMANNI UND CO.

GENEZ AGUIRRE Y HEREDIA

Firmador: L. Gaste Fernandez

me