

O.G.: 28.323/CR.



12 MAR

PATENTE DE INVENCION

424 173

Int. Cl.²: C07D/AG1K

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

S o b r e :

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE FENIL ETOXI ETIL
PIPERAZINA".

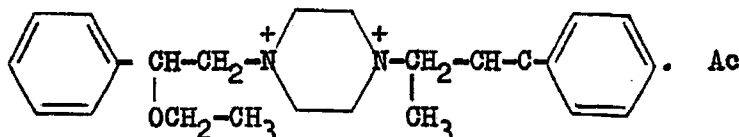
Solicitante: La Firma española: LABORATORIOS LIADE, S.A., -
con domicilio en C/Joaquín Costa núm. 26 - MA--
DRID.

Inventores : D. Juan Ramón Conde.
D. Juan Bermejo.
D. Antonio Alcaide García.
Todos ellos españoles.



El objeto de la presente invención se refiere a la obtención de derivados de 1-(2-fenil-2-etoxi)etil-4-(2-metil-3 fenil-3-propanona) piperazina de estructura general:

5.



10. Estos compuestos se caracterizan por su actividad antitusiva, puesta de manifiesto experimentalmente frente a los espasmos de tos inducidos en el gato por estímulo eléctrico del nervio laríngeo superior.

15. Tanto por vía oral como por vía intravenosa, estos compuestos han demostrado la misma actividad que el fosfato de Codeína, sustancia ésta tomada como referencia.

20. Junto a la actividad antitusiva, hay que señalar la actividad local comparable a la de la Lidocaina y la fuerte actividad antihistamínica puesta de manifiesto en la protección frente al broncoespasmo inducido por la Histamina.

Algunos derivados han puesto de manifiesto una actividad mucolítica y expectorante.

25. Estas actividades junto a una toxicidad inferior a la Codeína, muestran el interés de utilizar estos productos en terapéutica humana.

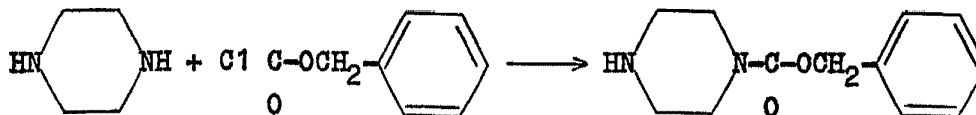
DESCRIPCION DEL PROCESO

La síntesis de estos compuestos se ha realizado en varias fases.

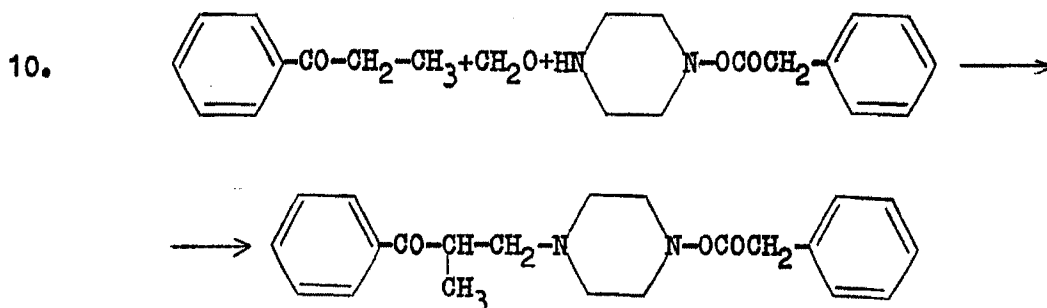
30. En un primer paso se ha hecho reaccionar la piperazina con el cloruro de carbobenzoxilo, obteniéndose -



la carbobenzoxipiperazina



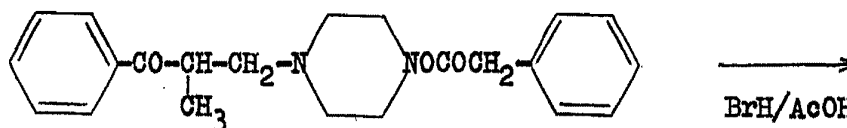
En el segundo paso, la carbobenzoxipiperazina —
procedente del paso anterior se hace reaccionar con formal-
dehído y propiofenona en una reacción de Mannich



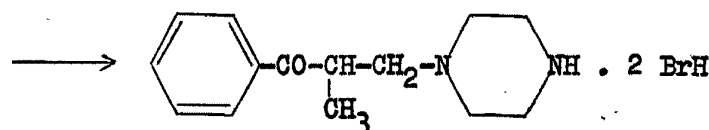
15.

En el tercer paso el producto resultante de la -
reacción anterior se trata con ácido bromhídrico en acéti-
co, obteniéndose la β -benzoilisopropilpiperazina

20.

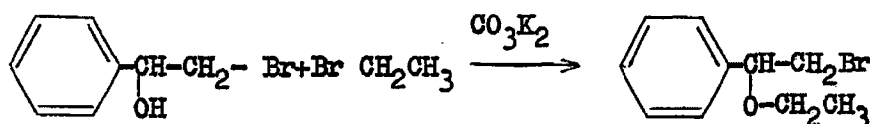


25.

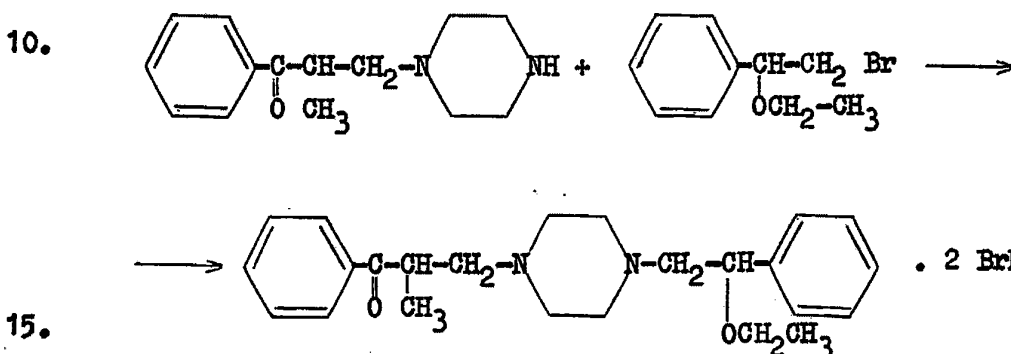


30.

En el cuarto paso se hace reaccionar la fenile--
tilenobromhidrina con bromuro de etilo



5. En el quinto paso se hacen reaccionar los productos resultantes de los pasos tercero y cuarto, obteniéndose el 1-(2-fenil-2-etoxi)etil-4-(2-metil-3-fenil-3-propanona) piperazina dibromhidrato



En el sexto paso, del producto resultante de la fase anterior, tratándolo con hidróxido sódico se obtiene la base libre.

20. En el séptimo paso, la base del paso anterior se hace reaccionar con un ácido mineral u orgánico, obteniéndose la sal correspondiente.

EJEMPLO.-

25. SINTESIS DE GALOTANATO DE 1-(2-FENIL-2-ETOXI)ETIL-4-(2-METIL-3-FENIL-3-PROPANONA)PIPERAZINA.

1^{er} Paso.-

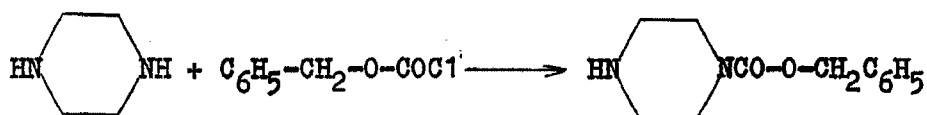
30. Se disuelve 1 mol de piperazina en una mezcla de H₂O/metanol (1:2). Se acidifica la solución a pH 3 - con HCl 6N y se agregan 0,6 moles de cloruro de carbobenzoilo en pequeñas porciones, con agitación y manteniendo



do el pH de la disolución entre 3 y 4 mediante la adición simultánea de KOH 6N.

Después de la última adición, se evaporan los disolventes en vacío y se disuelve el residuo en 300 cc.

5. Después de acidificar a pH 3 con HCl 6N, se lava la solución 3 veces con benceno, la solución acuosa se lleva a pH 13 en frío, añadiendo NaOH 6N. Se separa un aceite que se extrae con benceno. La solución bencénica se lava con H₂O y se seca sobre Na₂SO₄. Se evapora el benceno a presión reducida y se recupera el aceite. R=85%. El producto
10. destila a 160° a 1,4 mm.



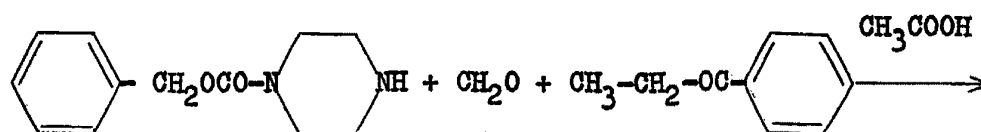
15.

2º Paso.-

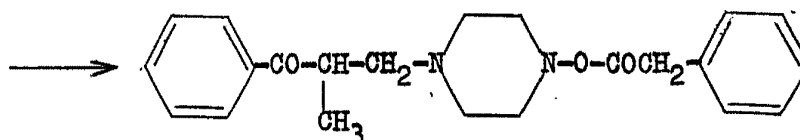
En un matraz se coloca 1 mol de carbobenzoxiperazina disuelta en 200 ml de etanol, y se agrega gota a gota con agitación 1 mol de formaldehído. Se añaden a continuación 1 mol de propiofenona y 1 mol de ácido acético, calentando la mezcla a reflujo durante 7 horas. Se elimina el alcohol a vacío y se alcaliniza el residuo con hidróxido sódico normal. Se obtiene un precipitado que se filtra y recristaliza en etanol. Pf = 56°-57°C. Rendimiento

20. 69%.

25.



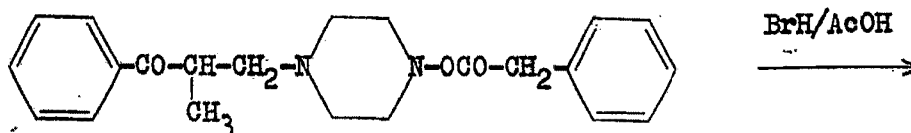
30.



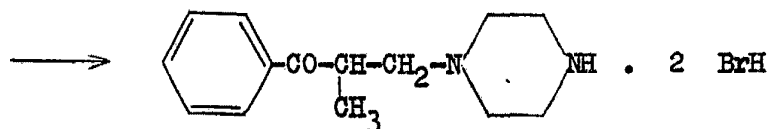


3^{er} Paso.-

Un gramo del producto obtenido en la reacción anterior, se disuelve en 10 ml de BrH en CH₃COOH,N. Se mantiene en agitación durante una hora, pasada la cual se añade éter, precipitando un sólido blanco.



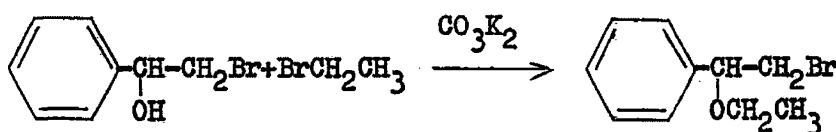
10.



4^o Paso.-

15. Se mezclan 1 mol de feniletileno bromhidrina y un mol de bromuro de etilo en agua conteniendo CO₃K₂, se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas. El aceite que se separa se extrae con éter y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el éter a vacío y se destila el residuo. P. eb. 49-50^o/2 mm.

20.



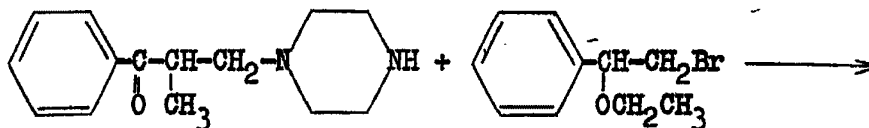
5^o Paso.-

25.

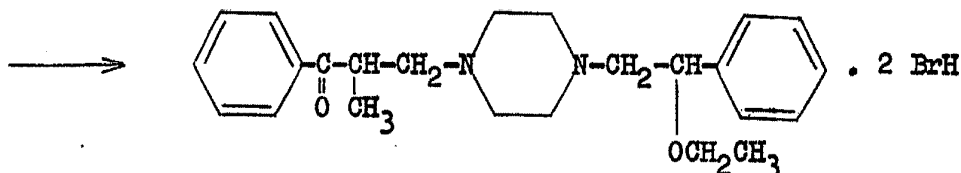
Se mezclan 1 mol de bromuro de 2-fenil-2-etoxietilo, 1 mol de β-benzoilpropilpiperazina, carbonato sódico anhidro y 300 ml de etanol absoluto, se agita enfriando con hielo-C1Na durante 27 horas. Se obtiene dibromhidrato de 1-(2-fenil-2-etoxi)etil-4-(2-metil-3-fenil-3-propanona) piperazina en forma de sólido blanco.

30.

12 MAR 1951



5.



6º Paso.-

10. La obtención de la base libre del producto resultante del paso anterior, se realiza disolviendo 1 g del producto en agua y añadiendo con agitación y enfriando, una solución de hidróxido sódico al 10% hasta alcalinidad. Se forma un aceite que se extrae 4 veces con éter, secando los extractos etéreos sobre sulfato sódico. Se elimina el éter a vacío y se obtiene un aceite que se emplea directamente -

15. en el paso siguiente.

7º Paso.-

20. Una disolución de 1 mol de ácido tánico en isopropanol se enfria en un baño de hielo, y con agitación se añade de gota a gota una disolución en isopropanol de cinco moles de 1-(2-fenil-2-etoxi)etil-4-(2-metil-3-fenil-3-propanona) piperazina, procedente del paso anterior. Al añadir esta disolución comienza a precipitar un sólido. Después de finalizar la adición, se mantiene la agitación durante dos horas y se filtra lavando el precipitado con éter. El producto final es el Galotanato de 1-(2-fenil-2-etoxi)etil-4-(2-metil-3-fenil-3-propanona) piperazina, sólido coloreado de

25. Pf = 164ºC.

30. El solicitante se reserva el derecho de extender esta demanda a los países extranjeros, reivindicando la mis

ma prioridad de la presente solicitud al amparo del Convenio Internacional para la protección de la Propiedad Industrial.

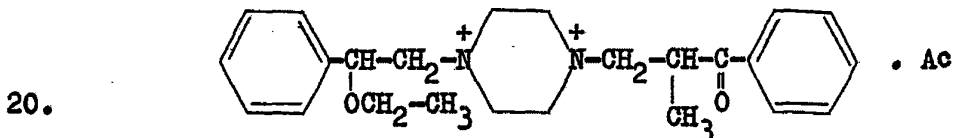
5. Igualmente el solicitante se reserva el derecho de introducir en la presente invención cuantos perfeccionamientos sobre la misma puedan derivarse, mediante la solicitud de los correspondientes Certificados de Adición en la forma señalada por la Ley.

N O T A

10. La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE FENIL ETOXI ETIL PIPERAZINA", según las características esenciales de las siguientes:

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

1ª.- Procedimiento de obtención de derivados de fenil etoxi etil piperazina, de fórmula general



25. donde Ac puede ser un ácido inorgánico u orgánico y caracterizado dicho procedimiento porque en un primer paso se hace reaccionar la piperazina con el cloruro de carbobenzoxilo obteniéndose carbobenzoxipiperazina.

30. 2ª.- Procedimiento de obtención de derivados de fenil etoxi etil piperazina, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la carbobenzoxipiperazina procedente del paso primero se hace reaccionar, con formaldehído y propiofenona en presencia de ácido acético y en medio



etanólico.

5. 3ª.- Procedimiento de obtención de derivados de fenil etoxi etil piperazina, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en un tercer paso, la 1-carbo benzoxi-4-(2-metil-3-fenil-3-propanona)piperazina procedente del paso anterior se trata con BrH en CH_3COOH , N, - obteniéndose la 1-(2-metil-3-fenil-3-propanona)piperazina dibromhidrato.

10. 4ª.- Procedimiento de obtención de derivados de fenil etoxi etil piperazina, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar feniletileno bromhidrina con bromuro de etilo en presencia de CO_3K_2 obteniéndose bromuro de 2-fenil-2-etoxietilo.

15. 5ª.- Procedimiento de obtención de derivados de fenil etoxi etil piperazina, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en una quinta fase se hace reaccionar bromuro de 2-fenil-2-etoxietilo con β -benzoil isopropilpiperazina en medio anhidro obteniéndose el 1-(2-fenil-2-etoxi)etil-4-(2-metil-3-fenil-3-propanona) -
20. piperazina dibromhidrato.

25. 6ª.- Procedimiento de obtención de derivados de fenil etoxi etil piperazina, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el producto resultante del paso quinto, reacciona con hidróxido sódico al 10% obteniéndose la base libre.

30. 7ª.- Procedimiento de obtención de derivados de fenil etoxi etil piperazina, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la base libre obtenida puede reaccionar con un ácido orgánico o mineral dando la sal correspondiente.



12



8a.- Procedimiento de obtención de derivados de fenil etoxi etil piperazina, según reivindicación 7a, caracterizado porque el ácido puede ser: Bromhídrico, Clorhídrico, Sulfúrico, Nítrico, Acético, Tánico, Timolsulfónico, Metilsulfónico, Oxálico, o cualquier otro ácido mineral u orgánico.

5.

9a.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS - DE FENIL ETOXI ETIL PIPERAZINA".

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 12 MAR. 1974

LABORATORIOS LIADE, S.A.

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jerquera