

Int. Cl. 4 CO7D295/18/A61K31/495



4 3 2 2 0 2 -

Int. Cl. 4 CO7D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: 1-Chome, 3-14, Tatekawacho, Katsuya
mashi, FUKUI, Japón.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE
DERIVADOS DE 1-acil-4-alkil SUSTITUIDO
-PIPERAZINA Y -homopiperazina.

Prioridad: Patente n.º del

TR



1 Puede emplearse cualquier disolvente de la reacción
a no ser que la inhiba. Son adecuados el benceno, tolueno,
xileno, cloroformo, acetato de etilo, etc.

5 La reacción se lleva a cabo, en general, a la tempe-
ratura ambiente o más alta y, preferiblemente, alrededor del
punto de ebullición del disolvente.

10 El producto de esta invención puede ser convertido
en la sal correspondiente con un ácido orgánico o inorgánico.
Son ejemplos específicos de los ácidos inorgánicos los ácidos
halohídricos, v.g. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, áci-
do sulfúrico, ácido fosfórico, etc. Los ácidos orgánicos in-
cluyen el ácido láctico, ácido maleico, ácido succínico, áci-
do tartárico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido cítrico,
ácido benzoico, etc.

15 El compuesto (I) producido de acuerdo con esta inven-
ción ejerce actividad vasodilatadora coronaria, analgésica,
espasmolítica e hipotensora y es adecuado para uso como agen-
tes farmacéuticos del aparato circulatorio.

20 A continuación la invención será explicada mediante
los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

25 A una solución de 1,06 g de 1-[3-(o-clorobenzoiloxi)
propil]piperazina y 0,91 g de trietilamina en 50 ml de cloro-
formo se añade gota a gota una solución en cloroformo de 0,86g
de cloruro de butilo. La mezcla se calienta a reflujo durante
10 horas. Después de haber enfriado la mezcla de reacción y
haberla lavado con una solución de carbonato sódico al 10 %,
la capa de cloroformo se extrae con solución de HCl al 10 %.
30 La capa acuosa se alcaliniza con carbonato potásico y se ex-
trae con éter. La capa etérea se seca sobre Na_2SO_4 y después



1 se evapora. El residuo se convierte en la sal HCl mediante una mezcla de etanol y HCl. Los cristales obtenidos se recristalizan en etanol para dar hidrocioruro de 1-butiril-4-[3-(o-clorobenzoiloxi)propil]piperazina, p.f. 166-168°.

5 Análisis elemental para $C_{18}H_{25}N_2O_3Cl.HCl.H_2O$:
Calculado : C, 53,07; H, 6,93; N, 6,88
Encontrado: C, 52,85; H, 7,20; N, 6,86.

EJEMPLO 2

10 A una suspensión de 0,97 g de 1-[2-(3,4,5-trimetoxi-benzoiloxi)etil]piperazina y 0,83 g de carbonato potásico en 50 ml de acetato de etilo se añade gota a gota una solución en acetato de etilo de 0,55 g de cloruro de benzoílo. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de haber extraído la mezcla de reacción con una solución al 10 % de
15 HCl, se alcaliniza la capa acuosa con carbonato potásico y se extrae con éter. La capa etérea se seca sobre Na_2SO_4 y después se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo. La fracción eluida con cloroformo se trata con ácido maleico y los cristales así obtenidos se recristalizan en etanol para dar maleato de 1-benzoil-4-[2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil]piperazina, p.f. 136-137,5°.

20 Análisis elemental para $C_{23}H_{28}N_2O_6.C_4H_4O_4.H_2O$:
Calculado : C, 57,65; H, 6,09; N, 4,98
Encontrado: C, 57,38; H, 6,26; N, 4,94

25

EJEMPLO 3

30 A una solución de 0,83 g de 1-[3-(3-metilbenzoiloxi)propil]-hexahidro-1H-1,4-diazepina y 0,61 g de trietilamina en 50 ml de cloroformo se añade gota a gota una solución clorofórmica de 0,86 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo. La mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas. Después de en-



1 fríar la mezcla de reacción y lavarla con una solución de car-
bonato potásico al 10 %, se alcaliniza la capa acuosa con car-
bonato potásico y se extrae con éter. La capa etérea se seca
sobre Na_2SO_4 y después se evapora. El residuo se cromatogra-
5 fia sobre gel de sílice con cloroformo. La fracción eluida
con cloroformo se trata con ácido oxálico y los cristales
así obtenidos se recristalizan en etanol para dar oxalato de
1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-[3-metilbenzoiloxi]propil]-hexa-
hidro-1H-1,4-diazepina, p.f. 145-146°.

10 Análisis elemental para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:
Calculado : C, 58,12; H, 6,62; N, 4,84
Encontrado: C, 57,99; H, 6,84; N, 4,80

EJEMPLO 4

15 A una solución de 0,56 g de 1-[3-(p-clorobenzoiloxi)
propil]-hexahidro-1H-1,4-diazepina y 0,40 g de trietilamina
en 50 ml de cloroformo se añade gota a gota una solución clo-
rofórmica de 0,50 g de cloruro de cinamoilo. La mezcla se ca-
lienta a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar la mez-
cla de reacción y lavarla con una solución de carbonato potá-
20 sico al 10 %, se extrae la capa clorofórmica con una solución
de HCl al 10 %. La capa acuosa se alcaliniza con carbonato po-
tásico y se extrae con éter. La capa etérea se seca sobre Na_2SO_4 y
después se evapora. El residuo se convierte en la sal HCl con
una mezcla de etanol y HCl. Los cristales obtenidos se recr-
25 talizan en etanol para dar hidrocioruro de 1-cinamoil-4-[3-(p-
clorobenzoiloxi)propil]-hexahidro-1H-1,4-diazepina, p.f. 200-
202°.

30 Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{Cl} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:
Calculado : C, 59,88; H, 6,28; N, 5,82
Encontrado: C, 59,67; H, 6,33; N, 5,84



1 Los siguientes compuestos mostrados en la tabla se
obtienen de forma similar a los del los Ejemplos 1 a 4.

5

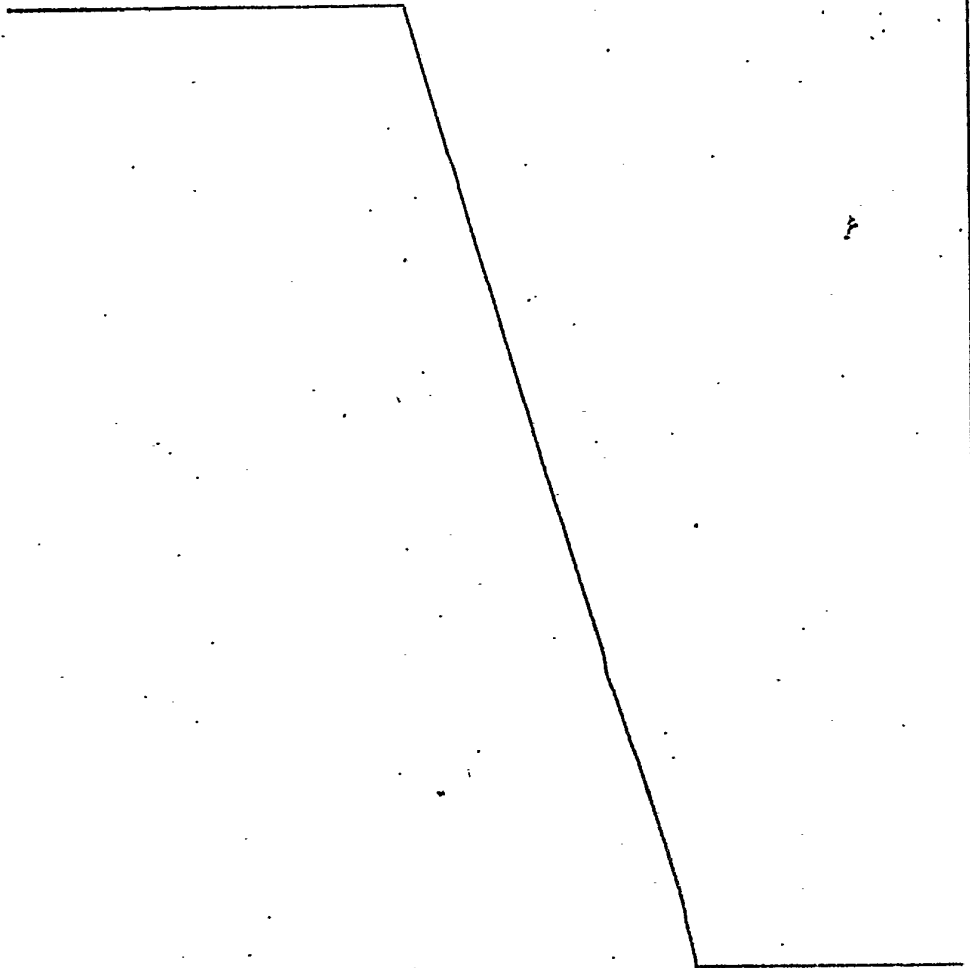
10

15

20

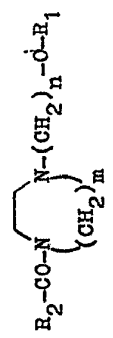
25

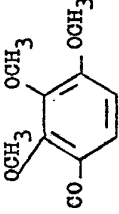
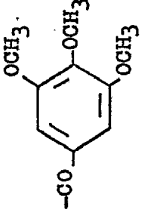

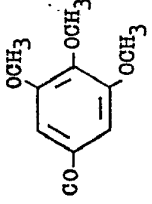
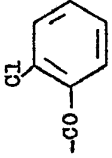
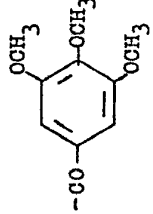
30



-5 MAR 1946
-5 MAR 1946

- 7 -



n°	R ₂	m	n	R ₁	Sal	p.f. (°C)
1	CH ₃	2	3		Hidrocloruro	155-157
2	"	2	3		-	119-120,5
3	"	3	3	"	Oxalato	113-115
4	C ₂ H ₅	2	3		Hidrocloruro	185-187
5	"	2	3		"	164-166
6	"	3	3		"	164-167
7	n-C ₃ H ₇	2	3		Maleato	198-201

1

5

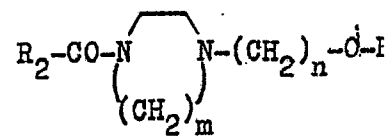
10

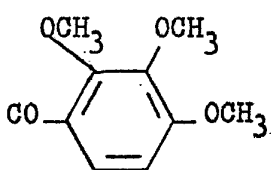
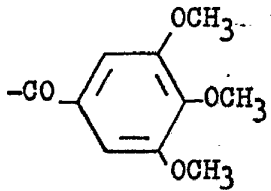
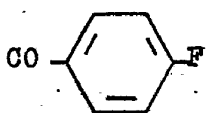
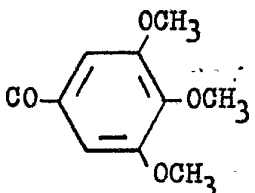
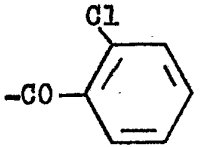
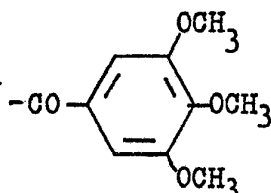
15

f
20

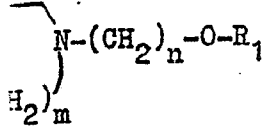
25

30



	n^2	R_2	m	n	R_1	
1						
5	1	CH ₃	2	3		Hi
10	2	"	2	3		
	3	"	3	3	"	Ox
15	4	C ₂ H ₅	2	3		Hi
20	5	"	2	3		
	6	"	3	3		
25	7	n-C ₃ H ₇ -	2	3		Mal
30						

- 5 MAR 1946
- 5 MAR 1946



Sal	p.f. (°C)
Hydrocloruro	155-157
-	119-120,5
Oxalato	113-115
Hydrocloruro	185-187
"	164-166
"	164-167
Maleato	198-201

-5 MRB
 11/16/51
 11/16/51

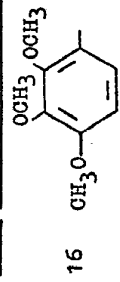
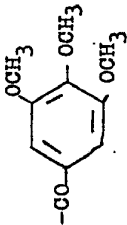
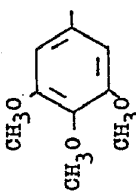

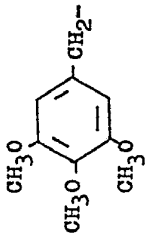
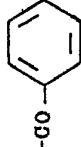
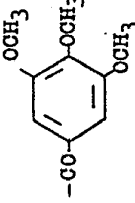
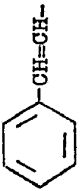

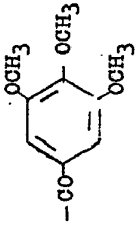
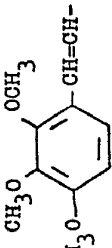
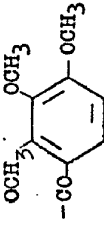
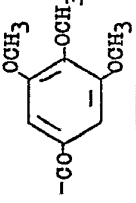

	n^D	D_2	m	n	R_1	Sal	P.f. (°C)
1	8	$n-C_3H_7$	3	3		Maleato	140-143
5	9		2	3		Hidrocloruro	179-181
10	10	"	2	3		"	183-186
15	11	"	3	3		Maleato	139-140
20	12		2	3		Hidrocloruro	180-182
	13	"	3	3		Oxalato	134-136
25	14		2	3		Hidrocloruro	173-176
30	15	"	2	3		-	92- 93

	n°	R_2	m	n	R_1	
1	8	$n-C_3H_7-$	3	3		N
5	9		2	3		F
10	10	"	2	3		
15	11	"	3	3		I
	12		2	3		I
20	13	"	3	3		
25	14		2	3		
30	15	"	2	3		



	Sal	p.f. (°C)
I ₃ OCH ₃	Maleato	140-143
	Hidrocloruro	179-181
I ₃ OCH ₃	"	183-186
I ₃	Maleato	139-140
I ₃ CH ₃	Hidrocloruro	180-182
I ₃ CH ₃	Oxalato	134-136
I ₃ OCH ₃	Hidrocloruro	173-176
I ₃ OCH ₃	-	92- 93
I ₃		

-5 MAR 1975

n ^o	R ₂	m	n	R ₁	Sal	p.f. (°C)
16		3	3		Maleato	101-104
17		2	2		Maleato	115-129
18		2	3		-	110-111
19	"	2	3		-	117-118
20		2	3		Maleato	169-170
21	"	2	3		-	107-108,5
22		2	2		Maleato	123-126
23	"	2	3		Hidrocloruro	123-125
24	"	3	3		Maleato	137-140

1

5

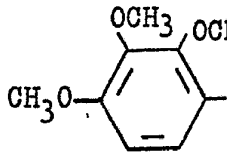
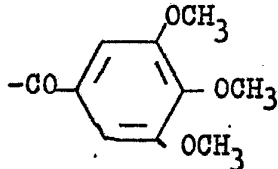
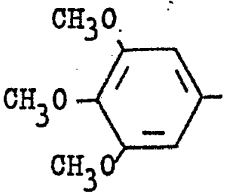
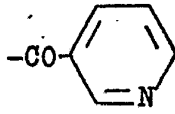
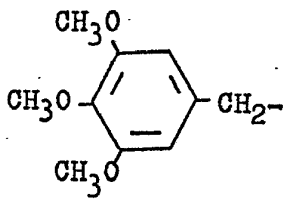
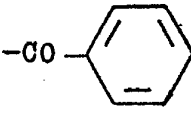
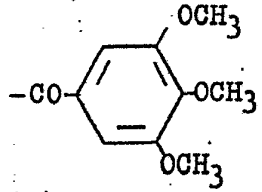
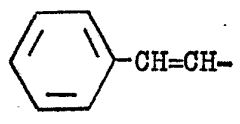
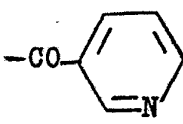
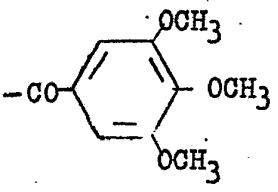
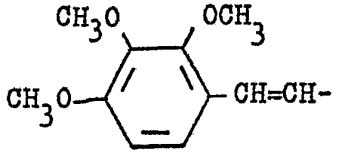
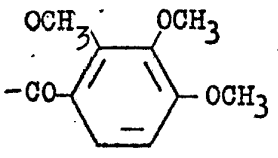
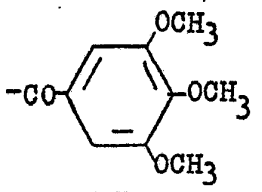
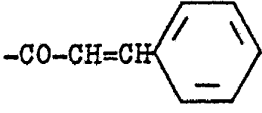
10

15

20

25

30

1	n^2	R_2	m	n	R_1	1
	16		3	3		Male
5	17		2	2		Male
10	18		2	3		-
	19	"	2	3		-
15	20		2	3		Male
20	21	"	2	3		-
	22		2	2		Male
25	23	"	2	3		Hidro
30	24	"	3	3		Male

- 5 MAR 1975
 MAR 1975

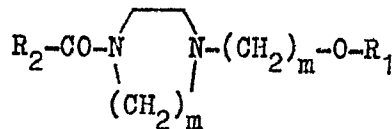
	Sal	p.f. (°C)
	Maleato	101-104
	Maleato	115-129
	-	110-111
	-	117-118
	Maleato	169-170
	-	107-108,5
	Maleato	123-126
	Hidrocloruro	123-125
	Maleato	137-140



1 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

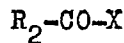
5 1. Un procedimiento para la producción de deriva-
dos de 1-acil-4-alkuil sustituido-piperazina y -homopiperazina
de fórmula:



10 donde R₁ es un resto de un ácido benzoico, nicotínico o ciná-
mico que puede estar sustituido con un resto alquilo inferior,
un resto alcoxi inferior y/o un átomo de halógeno; R₂ repre-
senta un resto alquilo inferior o un resto fenilo o estirilo
que puede estar sustituido con un resto alquilo inferior, un
resto alcoxi inferior y/o un átomo de halógeno y m y n repre-
15 sentan 2 o 3, y las correspondientes sales de adición de áci-
do farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento consiste
en hacer reaccionar un éster monoalcanólico de piperazina o
de homopiperazina de fórmula:



20 donde R₁, m y n son los definidos anteriormente, con un haluro
de ácido de fórmula:



25 donde R₂ es el definido anteriormente y X representa un átomo
de halógeno, y convertir el producto en la sal correspondiente
si así se desea.

Handwritten signature or initials.

30 2. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 1-acil-
4-alkuil SUSTITUIDO-PIPERAZINA Y -homopiperazina.



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 noviembre 1.974

5

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30