

432334

432334

PATENTE DE INVENCION

17 MAYO 1976
CONCEDIDA

Int. Cl.: e04D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

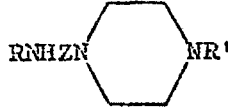
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS 1-AMIDO ALQUIL-4-SULFONIL-PIPERAZINA".

Solicitante: LABORATORIOS LIADE, S.A, con domicilio en Joaquín Costa, 26 MADRID -6-

Inventor: D. Antonio Arcaide García - Dr. en Ciencias Químicas, con domicilio en P^o. de las Cruces, 45 GUADALAJARA; D. Juan Ramón Conde Ruiz - Dr. en Farmacia, con domicilio en c/Augusto Glez. Besada, 1 MADRID; D. Juan Bermejo Lozano - Dr. en Veterinaria, con domicilio en c/San Bernardo, 97-99 MADRID.

El objeto de la presente memoria es la obtención de nuevos derivados de piperazina, de nomenclatura general 1-amido alquil-4-sulfonil-piperazina con acción farmacológica y que responde a la fórmula general

5.



donde R, Z y R' pueden ser

10.

R	Z	R'
	(CH ₂) ₂ , (CH ₂) ₃ (CH ₂) ₄	
	CH ₂ -CHOH-CH ₂ CH ₂ -CHOH-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -CHOH-CH ₂	
	CH ₂ -ClBr-CH ₂ CH ₂ -CH(NH ₂)-CH ₂	
	CH ₂ -CH(NH ₂)-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -CH(NH ₂)-CH ₂	
	CH ₂ -CH ₂ -CH(Br)-CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -CH(Br)-CH ₂	

15.

20.

25.

pudiendo ser

Y = Cl, Me, MeO,
OH, NH₂

30.

Estos compuestos han demostrado una actividad farmacológica en el aparato cardiovascular. En algunos productos está actividad se ha manifestado como vasodilatadora apareciendo efectos cronótrópos e inótrópos negativos. En estos productos aparece una acción estimulante cardíaca de origen no adrenérgico. En ninguno de estos casos se han observado modificaciones tensionales significativas, aparte de la acción cardiovascular, se ha observado también una acción broncodilatadora específica que se ha confirmado posteriormente frente a la crisis asmática experimental inducida en el cobaya.

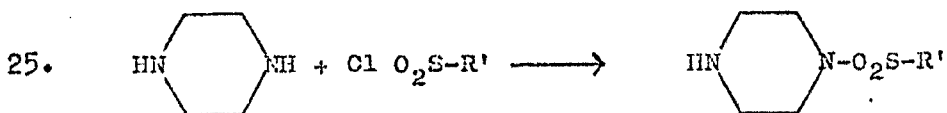
Junto a las actividades anteriormente indicadas se ha comprobado un poder anestésico local importante y una actividad anticolinérgica notable.

La actividad farmacológica se ha manifestado, tanto por la vía oral, como por la vía parenteral. En todos los casos, las dosis activas han estado lejos de las dosis tóxicas, lo que presupone un amplio margen de manejabilidad terapéutica.

DESCRIPCION DEL PROCESO

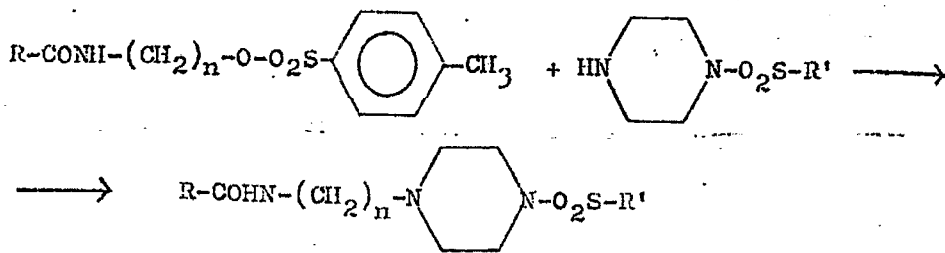
El proceso para sintetizar este nuevo tipo de compuestos consta de tres etapas:

En la primera etapa se hace reaccionar la piperazina libre con el cloruro del ácido sulfónico correspondiente, obteniéndose la monosulfonilpiperazina:



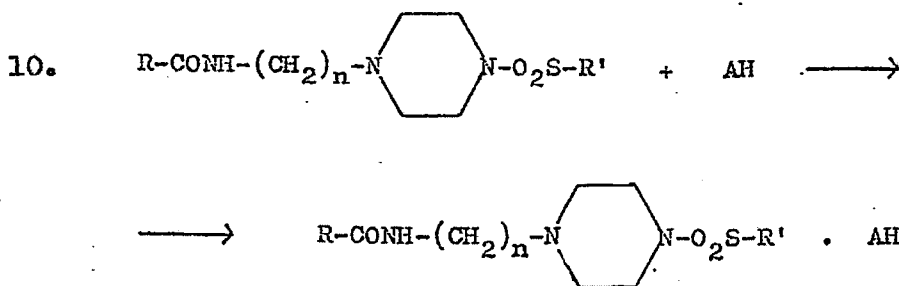
En la segunda etapa, el producto de esta reacción se hace reaccionar con el derivado N-acil-O-tosil alquilamina, obteniéndose el producto final deseado:

30. 1-amido alquil-4-sulfonil-piperazina:



5.

En la tercera etapa se hace reaccionar la 1-amido alquil-4-sulfonil-piperazina con un ácido, obteniéndose la sal correspondiente:

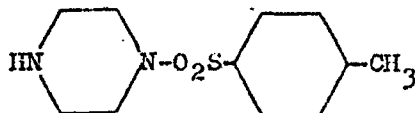


15. Ejemplo 1.

Primera etapa.

Se disuelven 0,5 moles de piperazina hexahidrato (97 g) en una mezcla de etanol-agua con un pH ácido. A esta solución se agrega gota a gota una solución de 0,25 moles (47,6 g) de cloruro de p-toluensulfinilo en benceno. Al final de la adición se evapora la mezcla de reacción a sequedad, se suspende en 250 ml. de agua y se acidifica con HCl concentrado. La solución acidificada se lava con benceno y se lleva a pH 12 mediante adición de una solución 10N de NaOH. Se forma una turbidez que se extrae con benceno dos veces. Los extractos bencénicos se lavan con agua tres veces y secan con Na₂SO₄ anhidro. Al evaporar el benceno se obtiene un sólido blanco de punto de fusión 99^o-100,5^o. Se obtienen 48 g. de mono-p-toluensulfinil piperazina (Rendimiento = 80%).

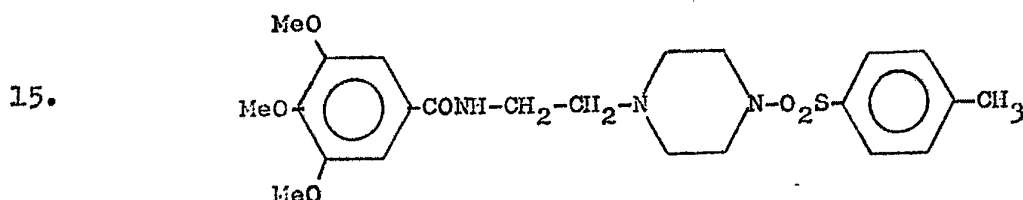
30.



5. Segunda etapa.

En un matr az de fondo redondo de 1 litro se suspenden 0,1 M (40,9 g) de N-trimetoxibenzoil-O-tosil-etanolamina, 0,1 M (25 g.) de mono-p-toluensulfonil piperazina y 0,1 M (13,8 g.) de carbonato potásico anhidro en 250 ml. de isopropanol. La

10. mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 12 horas. Se elimina por filtración el sólido insoluble y se evapora la solución obteniéndose un aceite, cuyo espectro IR corresponde a la estructura buscada:



Tercera etapa.

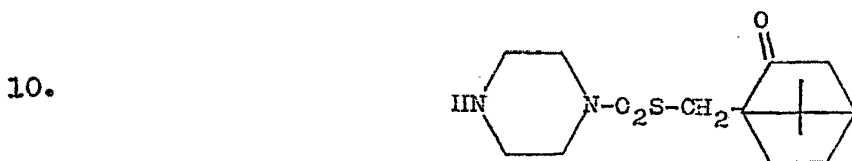
El aceite obtenido se disuelve en benceno anhidro y se pasa corriente de clorhídrico gas, precipitando el clorhidrato en forma de sólido blanco de p.F. = 200  (con descomposición).

Ejemplo 2.

Primera etapa.

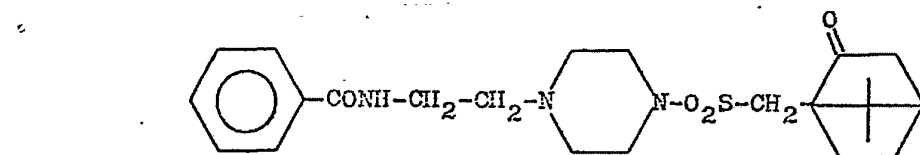
Se disuelven 0,5 M (97 g.) de piperazina hexahidrato en una mezcla de etanol-agua con pH  cido. Se agrega, gota a gota, una solución de 0,25 M. (62,5 g.) de cloruro de canfosulfoni
25. lo en 150 ml. de acetona. Al final de la adición se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora. Después de evaporar a se
30. quedad, se suspende el residuo en 150 ml. de agua, se acidifica con HCl concentrado y se extrae tres veces con cloroformo

mo. Los extractos clorofórmicos reunidos se extraen tres veces con HCl 6N. La solución clorhídrica así obtenida se lleva a pH 12 con NaOH 10N formándose una abundante turbidez, que se extrae con cloroformo. Después de lavar el extracto clorofórmico con agua y secar con H_2SO_4 anhidro, se evapora la solución a sequedad, obteniéndose un sólido de punto de fusión = $115^\circ\text{--}117^\circ$. La estructura corresponde a la monocanfosulfonilpiperazina



Segunda etapa.

En un matríz de fondo redondo de 1 litro se suspenden 0,1 M (31,8 g.) de N-benzoil-O-tosil etanolamina, 0,1 M (29,9 g.) de monocanfosulfonil-piperazina y 0,1 M (13,8 g.) de carbonato potásico anhidro en 250 ml. de isopropanol. Se calienta a reflujo 12 horas. Se elimina el sólido insoluble por filtración y la solución se evapora a sequedad, obteniéndose un sólido aceitoso cuyo espectro IR corresponde a la estructura buscada:



Tercera etapa.

25. La 1-benzamidoetil-4-canfosulfonil piperazina así obtenida se disuelve en benceno anhidro y se pasa corriente de HCl gas, obteniendo un sólido blanco de p.F. = 230° (con descomposición).

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

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

- Igualmente, el solicitante se reserva el derecho de introducir en la presente invención cuantos perfeccionamientos sobre la misma puedan derivarse, mediante la solicitud de los 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 OBTENCION DE DERIVADOS 1-AMIDO ALQUIL-4-SULFONIL-PIPERAZINA ", según las características esenciales de las siguientes:

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

15. 1ª. Procedimiento de obtención de derivados 1-amido alquil-4-sulfonil-piperazina, caracterizado porque la síntesis de estos compuestos se realiza en tres etapas.
- 2ª. Procedimiento de obtención de derivados 1-amido alquil-4-sulfonil-piperazina, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en la primera etapa se hace reaccionar un exceso de piperazina libre con un cloruro de ácido sulfónico a pH ácido obteniéndose la monosulfonilpiperazina.
20. 3ª. Procedimiento de obtención de derivados 1-amido alquil-4-sulfonil-piperazina, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la segunda etapa se hace reaccionar la monosulfonilpiperazina, en isopropanol, con la N-acil-O-tosilalquilamina en presencia de carbonato potásico, obteniéndose la 1-amido alquil-4-sulfonil-piperazina, la cual en una tercera etapa se trata con un ácido, por métodos convencionales, dando la sal correspondiente farmacológicamente activa.
25. 30.

4^a. PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS 1-AMIDO ALQUIL -4-
SULFONIL--PIPERAZINA.

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

Madrid, 27 NOV. 1974

LABORATORIOS LIADE, S.A.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.


Firmado: M. Jorquera