



PATENTE DE INVENCION

434234

Inz. Cl.: COFD 295/12.
COFD

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SULFONIL PIPERAZINAS"

Solicitante: La Sociedad Anónima española LABORATORIOS

LIADÉ, S. A., con domicilio en: Joaquín

Costa, 26 - MADRID-6

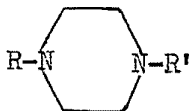
Inventores: D. Antonio ALCAIDE GARCIA,

D. Juan Ramón CONDE RUIZ, y

D. Juan BERMÉJO IOZANO, todos de nacionalidad española.



El objeto de la presente memoria es la obtención de sulfonil piperazinas de fórmula general



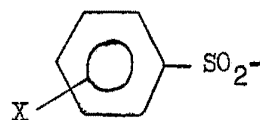
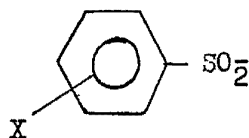
5.

donde R y R' pueden ser

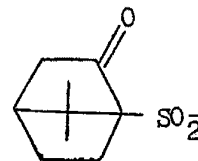
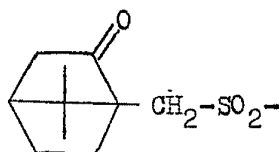
R

R'

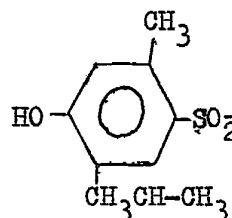
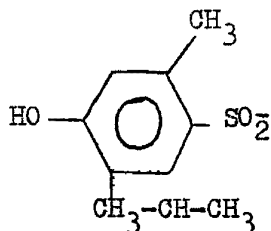
10.



15.



20.



pudiendo ser X = Me, Cl, NH₂, NO₂.

25.

Los compuestos obtenidos por este procedimiento han demostrado tener una acción analgésica, al parecer, de origen central.

30.

Estos compuestos también han demostrado una actividad farmacológica en el aparato cardiovascular. En algunos productos esta actividad se ha manifestado como vasodilatadora apareciendo efectos cronótropos e inótropos negativos. En estos productos aparece una acción estimulante cardíaca de origen no adrenérgico. En ninguno de estos casos se han ob-



servado 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 co-
5. baya.

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.
10.

DESCRIPCION DEL PROCESO

El proceso para sintetizar este tipo de compuestos consta de dos etapas.
15.

En la primera etapa se hace reaccionar la piperazina libre con el cloruro del ácido sulfónico correspondiente, obteniéndose la monosulfonil piperazina ($R'=H$).

En la segunda etapa, el producto de esta reacción se hace reaccionar con otra molécula de cloruro de ácido sulfónico, obteniéndose el producto final deseado: 1,4 disulfonil-piperazina.
20.

25.



Ejemplo.-

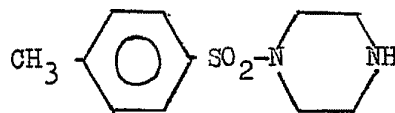
Primera etapa.-

Se disuelven 0,5 moles de piperazina hexahidrato (97 g) en una mezcla de etanol-agua. A esta solución se agrega gota a gota una solución de 0,25 moles (47,6 g) de cloruro
30.

18 FEB 1952

de p-toluensulfonilo en benceno. Al final de la adición se evapora la mezcla de reacción a sequedad, se suspende en 250 ml de H₂O y se acidifica con HCl concentrado. La solución acidificada se lava con benceno y se lleva a pH 12 mediante adición de NaOH 10N. Se extrae la suspensión formada con benceno, se lavan los extractos bencénicos con H₂O y se secan con Na₂SO₄. Al evaporar el benceno se obtiene un sólido blanco de punto de fusión 99^o-100,5^o. Rendimiento = 48 g de mono-p-toluensulfonil-piperazina.

10.

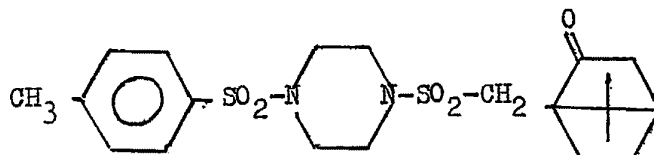


15.

Segunda etapa.

Se disuelve 0,1 mol (24 g) de mono-p-toluensulfonil piperazina en 200 ml de una mezcla etanol/agua y se añade 0,1 mol de NaOH (4 g). A esta solución se agrega 0,1 mol de cloruro de canfosulfonilo y se agita durante 30'. Se filtra el sólido formado y se cristaliza en etanol, obteniéndose la 1-p-toluensulfonil, 4-canfosulfonil piperazina con un rendimiento del 70%.

20.



25.

PF = 191-192^o.

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

30.



pudiendo ser X = Me, Cl, NH₂, NO₂, y caracterizado porque en una primera etapa se hace reaccionar la piperazina libre con el cloruro de ácido sulfónico correspondiente, obteniéndose así la monosulfonil piperazina.

5. 2ª.- Procedimiento de obtención de sulfonil piperazinas, según la reivindicación 1ª y caracterizado porque en una segunda etapa el producto de esta reacción se hace reaccionar con otra molécula de cloruro de ácido sulfónico, obteniéndose así el producto final deseado: 1,4 disulfonil-piperazina.

10. 3ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SULFONIL PIPERAZINAS.

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

15.

Madrid, 18 de febrero de 1975

LABORATORIOS LIADE, S. A.

P. P.

FRANCISCO B. RUIZ CEBERNO
F. L.
[Handwritten Signature]
Fundación para Estudios Científicos

[Handwritten mark]