

440208

- 2 NOV. 1976
CONCEDIDA

Int. Cl. C07D AGIK

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España se solicita a favor de la Firma KNOLL A.G. entidad alemana, residente en LUDWIGSHAFEN AM RHEIN - (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE PIPERAZINA."

MEMORIA DESCRIPTIVA

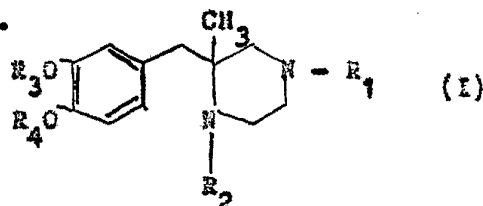
La presente invención se refiere a nuevos derivados de la piperazina así como al procedimiento para su producción, y a los medicamentos que contienen estos compuestos.-

Los antiarrítmicos actualmente utilizados en la práctica tienen efectos secundarios no deseados, tales como, por ejemplo, una influencia negativa sobre la capacidad de contracción del corazón. Por consiguiente la aplicación de estos preparados no carece de problemas (véase, por ejemplo Murtz et al. Med. Msc hr. 24, 239-245 (1970); Bleifled et al., Dtsch. Med. Wschr. 96,- 671 -680 - (1971). Además de esto, presentan un período de eficacia corto, por lo que debido a la necesaria ingestión reiterada, a intervalos de tiempo cortos, se producen riesgos adicionales - Para la seguridad del paciente. Por consiguiente, es deseable - disponer de sustancias que no presenten estos inconvenientes.

Se comprobó que determinados derivados de la piperazina son aptos para el tratamiento de enfermedades cardíacas. El -

POOR
QUALITY

objeto de la presente invención son los derivados de la piperazina que tienen la fórmula general I.



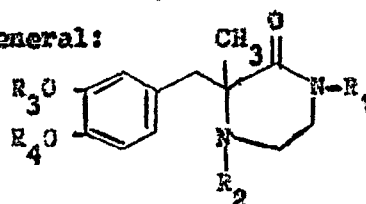
en la que

20 R_1 representa un átomo de hidrógeno o un resto difenil-metil en cuyo grupo fenilo, en la posición "para", un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un átomo de cloro.

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo de cadena --
25 directa con 1 a 5 átomos de carbono, un resto de alquilo con 3 a 4 --
átomos de carbono, un resto alquilo-amino-alcoholo N-disustituido con 4 a 8 átomos de carbono, 1 resto hidroxialquilo con 2 a 4 átomos de carbono, 1 resto benzonilo o poráldina-carbonil-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono eventualmente sustituido por un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el resto alcoxi, un resto carbonilo
30 alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo acilo con 1 a 4 átomos de carbono o el resto carbatoximetileno, y

R_3 y R_4 son iguales o distintos y representan restos alquilos con 1 a 4 átomos de carbono así como sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables.- .

35 El objeto de la invención es además un procedimiento para la producción de los compuestos de la fórmula general I y sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables, el cual consiste en que los compuestos de la fórmula general:



40 en la que R_1, R_2, R_3 y R_4 tiene el significado anteriormente citado, son reducidos mediante un compuesto metalo-orgánico y a continuación, si R_1 y/o R_2 son hidrógeno en los productos obtenidos por este procedimiento, se introducen eventualmente los sustituyentes en
45 el nitrógeno o se esterifican grupos hidroxil libres o ambas cosas, y si R_3 y/o R_4 son grupos alquilo, se sustituyen éstos por hidróge

no u otro resto alquilo y los compuestos obtenidos de ésta forma --
se transforman eventualmente en sus sales con ácidos fisiológica--
mente tolerables.

La invención se refiere finalmente a medicamentos que --
contienen compuestos de la fórmula general I y sus sales con áci--
dos fisiológicamente tolerables. Como ácidos fisiológicamente tole
rables se consideran el ácido clorhidrico, el ácido sulfúrico, el
ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido malónico, el ácido suc
cínico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido láctico, y
el ácido diámidosulfónico.-

La reducción de los derivados de la piperazinona a las -
piperásinas correspondientes se puede llevar a cabo mediante hidru
ros complejos, como por ejemplo hidruro de aluminio y litio o ni--
druro de dibutil-aluminio en éteres, preferentemente éter dietili-
co o éter diisopropílico o éteres cíclicos tales como tetrahydrofura
no o dioxano. Se recomienda trabajar a temperaturas más elevadas, con
preferencia a la temperatura de ebullición de los disolventes uti-
lizados.-

La alquilación del sistema cíclico piperasina con dife--
nil-metil halogenuros sustituidos o sin sustituir tiene lugar espe
cíficamente en el nitrógeno en la posición 1. Como halogenuros se
utilizan con preferencia los bromuros y cloruros, y como disolventes
con preferencia hidrocarburos aromáticos tales como benzol, toluol
y xilol o cetonas con un punto de ebullición bajo tales como aceto
na, metil-etil-cetona, diisobutil-cetona. También son adecuados por
ejemplo la dimetil-formamida y hexa-metil-ácido-fosfórico triamida
las temperaturas oscilan con preferencia entre los 25 a 130°C. Se
recomienda la adición de medios de condensación básicos tales como
bases orgánicas terciarias o carbonato alcalino, como por ejemplo
carbonato potásico o carbonato sódico.

La alquilación en el átomo de nitrógeno en la 4ª posición
puede tener lugar de forma análoga. Utilizando alconilo-cloruros o
alconilo-bromuros se recomienda, sin embargo, la adición de yoduro
sódico y yoduro potásico y la aplicación de una reducida sobrepresión
de aproximadamente 1,5 a 10 atm.-

Existe además la posibilidad de acilar el sistema cíclico piperazina en el átomo de nitrógeno en 4ª posición mediante ácido-halogenuros, anhídridos o éteres y de reducir los productos de la acilación en éteres alifáticos o cíclicos tales como dietil-éter, dioxano o tetrahidrofurano a los alcoholes derivados correspondientes mediante hidruros complejos. También se puede situar un grupo metilo en el átomo de nitrógeno en 4ª posición, transformando las piperazinas en disolventes adecuados, como por ejemplo hidrocarburos aromáticos o hidrocarburos halogenados, en presencia de una base con preferencia trietilamina con ácido etiléster cloroformico a baja temperatura. El producto de acilación obtenido de esta forma se puede reducir con facilidad de forma conocida, mediante hidruros complejos.

Los derivados de la piperazina pueden ser además hidroxialquilados en el átomo de nitrógeno en 4ª posición mediante alquilenóxidos. Como disolventes se pueden utilizar mezclas a base de alcoholes con un punto de ebullición bajo e hidrocarburos aromáticos con preferencia metanol y bencol en la proporción 2:1. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de 25 a 80°C y con una presión de 3 a 5 atm.-

En estas reacciones en el átomo de nitrógeno 4, el átomo de nitrógeno 1, o bien tienen que ser sustituido por el resto - R, o ser protegido por un grupo protector, que posteriormente es desdoblado de nuevo, ya que en caso contrario se produciría en el átomo de nitrógeno 1 la misma reacción que en el átomo de nitrógeno 4.

La esterificación del grupo hidroxialquilo tiene lugar bajo formación de las sales alcalinas en disolventes apróticos tales como dimetil-formamida, hexa-metil-ácido-fosfórico-amida con utilización de hidruros metálicos o amidas, tales como hidrurosódico o sodio-amida, a temperaturas de 80 a 100°C. Por la adición de un cloruro-ácido apropiado se obtienen los correspondientes hidroxialcoholes. Las nuevas composiciones disponen de buena efectividad antiarrítmica en casos de defectos funcionales de corazón de diferente origen y localización. Estos se absorben bien

por lo que por consiguiente pueden ser administrados también profi-
lácticamente por vía oral.-

120 Actúan con menor intensidad negativa inotrópica que algu-
nos antiarrítmicos conocidos.-

En dosis antiarrítmicas actúan prácticamente sin reducción
de la presión sanguínea.-Antagonizan los efectos de las aminas bio-
genas vasoconstrictoras.-

125 Han demostrado una eficacia especial los compu-estos en
los que R₁ representa un resto difenil-metil y R₂ un átomo de ni-
drógeno, un resto alquilo o resto hidroxialcoholo. Entre estos des-
taca además la 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-pipe-
maína.

130 Las materias primas requeridas para la reacción no han -
sido descritas hasta el presente en la literatura. Su obtención --
tiene lugar en forma conocida. A continuación se exponen algunos -
ejemplos al respecto.

Obtención de las materias primas

135 1.(A) Se disuelven 126,6 gr. de 3,4-dimetoxibencil- α -alanina-metil-
léster en 250 ml. de toluol y se mezclan con 53,3 gr. de benzalde-
nido recién destilado, la solución reactiva se calienta bajo refluj-
o en el condensador de agua. Al cabo de 1 hora, el disolvente se
vaporiza al vacío, el benzaléster en bruto se disuelve en 300 ml.-
140 de metanol y se hidrogena con níquel Raney. Al cabo de 2 horas se
filtra el catalizador y se concentra el filtrado al vacío para el
secado. Agitando y enfriando en hielo se mezcla con 167 ml. de 3 n
ácido clorhídrico. Al cabo de poco tiempo comienza a cristalizar -
el clorhidrato del n-bencil-3,4-dimetoxibencil- α -alanina-metiléster
145 (punto de fusión 185°C). El clorhidrato se mezcla con 170 ml. de -
solución acuosa de hidróxido amónico y 250 ml. de toluol, y se agi-
ta. Se separa de la fase orgánica, se lava con agua para la desha-
logenización, y se seca mediante sulfato de magnesio. Tras elimi-
nar el disolvente se obtienen 154 gr. (90% de la teoría (D)-N-ben-
145 cil-3-4-dimetoxibencil) α -alanina-metiléster como aceite, el cual -
solidifica en forma cristalina. Punto de fusión 43 a 45°C. Utili-
zando un material de partida ópticamente activo se obtienenla mis-

ma producción de D-3,4-dimetoxibencil- α -alanina metiléster.-

F_{base} 53 - 55°C; F_{HCl} 197 - 199°C (H₂O)

150 (α) $\frac{20^\circ\text{C}}{D} = -82,2^\circ$ (c = 1, metanol)

y (L)-N-bencil-3,4-dimetoxibencil- α -alanina-metiléster.

F_{base} 54 - 55°C; F_{HCl} 197 - 199°C

(α) $\frac{20^\circ\text{C}}{D} = +82,6^\circ$ (c = 1, metanol)

155 (3) Se disuelven 18,6 gr. de N-bencil-3,4-dimetoxibencil- α -alanina metiléster en 26 ml. de ácido acético glacial, se enfría a 5°C y se mezclan con 3,6 gr. de hielo. Al cabo de una hora se agrega gota a gota una solución de 4,5 gr. de cianuro potásico en 8,8 ml de agua, de 5 a 10°C. Después de una hora se agita el sedimento de la reacción durante 18 horas a 40°C y refrigera a continuación a 0°C.

160 Los cristales precipitados se filtran, se lavan con 20 ml. de agua de hielo u se secan. SE obtienen 18,9 (95,3% de la teoría) de N-bencil-N-cianometil-3,4-dimetoxibencil- α -alanina-metiléster con un punto de fusión de 94-96°C (metanol).-

Similarmente, se obtiene igual producción de (D)-N-bencil-N-ciano-

165 metil-3,4-dimetoxifenil- α -alanina-metiléster.-

F 108°C (metanol)

(α) $\frac{20^\circ\text{C}}{D} = -15,1^\circ$ (c = 1, metanol)

y (L)-N-bencil-N-cianometil-3,4-dimetoxifenil- α -alanina-metiléster

F 109°C

170 (α) $\frac{20^\circ\text{C}}{D} = +15,2^\circ$ (c = 1, metanol)

(C) En una autoclave se calientan a 40°C 38,2 gr. de N-bencil-N-cianometil-3,4-dimetoxibencil- α -alanina-metiléster, 200 ml. de toluol, y 400 ml. de metanol saturado con gas amoniacal y una cucharadita de té de cobalto Raney anhidro, a 40°C. A continuación se aplica una presión de 100 atm. de hidrógeno. Al cabo de 1 a 2 horas la reacción ha concluido. Después se filtra y se concentra el filtrado. El residuo se recrystaliza de metanol. Se obtienen 32,5 gr. (91,7% de la teoría) de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-bencil-piperazina-(2). (Punto de fusión 149°C).-

180 De forma análoga, se obtiene con igual producción (D)-3-metil-3-

(3-4-dimetoxibencil)-4-bencil-piperazinona-(2).-

Punto de fusión 183°C.

(α) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{\text{D}}$ = 24,1° (c = 1, metanol)

y

185 (L)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-bencil-piperazinona-(2).

Punto de fusión 183°C

(α) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{\text{D}}$ = + 24,1° (c = 1, metanol).

(D) Se suspenden 13,4 gr. de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-bencilpiperazinona-(2) en 80 ml. de ácido acético glacial y se hidrogenan con hidrógeno carbono de paladio a la temperatura ambiente.-

190 Al cabo de 30 minutos se libera por filtración del catalizador y el disolvente destilado a presión reducida. El residuo se disuelve en 25 ml. de cloroformo y se mezcla hasta lograr una reacción intensamente alcalina con solución de hidróxido de amonio al 20%. Tras

195 la separación de la fase orgánica se extrae ésta 3 veces, con 10 ml. cada vez. La fase clorofórmica se vaporiza para el secado bajo presión reducida, y por medio de la adición de toluol y la destilación del mismo en vacío, se libera del agua remanente. Se obtienen 9,9 gr. (99,5% de la teoría) de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2).-

200 Punto de fusión. 147 a 148°C (isopropanol).

De forma análoga se obtiene igual producción de (D) 3-metil-3-(3,4 dimetoxibencil)-piperazinona-(2).

Punto de fusión, 68 a 70°C (éter dietílico).

205 (α) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{\text{D}}$ = + 41,9° (c = 1, metanol)

y (L)-3-metil-3-(3,4 dimetoxibencil)-piperazinona-(2)

Punto de fusión 68 a 70°C (éter dietílico)

(α) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{\text{D}}$ = - 41,8° (c = 1, metanol)

210 2. Se suspenden 7,7 gr. de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2) en 77 ml. de dimetilformamida anhídrido, se mezclan con 8,2 gr. de carbonato potásico con hidrógeno y agitando se agrega gota a gota una solución de 4,3 gr. de yoduro de metilo en 8 ml. de dimetilfor

215 mamida. Al cabo de otras 12 horas de agitación se filtra y se vaporiza el filtrado. El residuo se disuelve con 30 ml. de cloruro de metileno y se filtra. La solución se lava en agua para la deshalogenización y se destila el disolvente. Queda remanente un aceite - que se diluye a la temperatura de ebullición en 80 ml. de éter diisopropílico. Al enfriar cristalizan 6,6 gr. (31,6% de la teoría) de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazinona (2).-

220 Punto de fusión 95°C.

De forma análoga se obtiene igual producción de (D)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazinona-(2). Punto de fusión 124 a - 126°C (isopropanol) (α) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{\text{D}} = -49^{\circ}$ (c = 1, metanol) y (L)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazinona-(2). Punto de fusión - 225 126°C (isopropanol) (α) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{\text{D}} = +49,3^{\circ}$ (c = 1; metanol).

3.(A) Se suspenden en 100 ml. de dimetilformamida anhidro 4,8 gr. de hidruro sódico al 50% en aceite mineral y agitando a la temperatura ambiente se agregan gota a gota 35,4 gr. de 3-(3,4-dimetoxibencil)-4-bencil-3-metil-piperazinona-(2), disueltos en 100 ml. de dimetilformamida anhidro, con lo cual se desarrolla hidrógeno. Se continúa agitando durante 10 minutos a 40°C. Al cabo de 20 minutos se agrega una solución de 25 gr. de difenil-metil-bromuro en 100 ml. de dimetilformamida anhidro. Tras 60 horas de agitación a la temperatura ambiente se filtra el bromuro sódico producido. El filtrado se vaporiza, se absorbe en benzol y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se recristaliza del éter diisopropílico. Se obtienen 49,5 gr. (95% de la teoría) de 1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-bencil-piperazinona-(2). De forma análoga se obtiene una producción igual de : (D)-1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-bencil-piperazinona-(2) y (L)-1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-bencil-piperazinona-(2). Ambas sustancias no se aíslan puras, sino que es necesario reelaborarlas como producto en bruto.

245 (B) Se disuelven 36 gr. de 1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-bencil-piperazinona-(2) en 200 ml. de ácido acético glacial, se mezclan con 2 gr. de carbono de paladio al 10% y se apli-

can hidrógeno a presión a la temperatura ambiente. Al cabo de una hora se filtra el catalizador, se vaporiza el filtrado y se distribuye el residuo entre 100 ml. de cloroformo y 20 ml. de solución de hidróxido amónico concentrado. Tras separar la fase orgánica se extrae ésta dos veces con 20 ml. de agua y se concentra por vaporización hasta el secado. El residuo cristalino se recristaliza de alcohol isopropílico. Se obtienen 19,35 gr. (90% de la teoría) de 1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2) con un punto de fusión de 143°C.-

De manera análoga se obtiene igual producción de: (D)-1-difenil--metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2).- Punto de fusión 166°C (isopropanol)

(a) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{\text{D}}$ + 16,5°C (c = 1; metanol)

260 y

(L)-1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2). Punto de fusión 167°C (isopropanol)

(a) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{\text{D}}$ = -16,4°C (c = 1, metanol).

(C) A una suspensión de una dispersión de 6,55 gr. de hidruro sódico en aceite mineral y 200 ml. de dimetilformamida anhidro se agregan gota a gota, agitando, 39,8 gr. de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2) en 200 ml. de dimetilformamida anhidro. Al cabo de 30 minutos se agrega rápidamente gota a gota a la solución reactiva una solución de 39,5 gr. de difenil-metil-bromuro en 100 ml. de dimetilformamida anhidro y se continúa agitando el sedimento durante 65 horas a la temperatura ambiente.

La mezcla reactiva se concentra, se disuelve en 200 ml. de cloroformo y se lava con agua para la desalogenización. Tras la destilación del disolvente al vacío se obtiene un aceite de color meloso, el cual se recristaliza de isopropanol. Se obtienen 43 gr. (69% de la teoría) de 1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2). Punto de fusión 142°C.-

De forma análoga se obtiene igual producción de: (D)-1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2).-

280 Punto de fusión 166°C (isopropanol)

(a): $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = + 16,5^{\circ}\text{C}$ (c = 1, metanol)

y

(L)-1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-

(2). Punto de fusión 167°C (isopropanol)

285 (a) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = -16,3^{\circ}$ (c = 1; metanol)

(D) De la misma forma se obtiene la 1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2)

Punto de fusión 95°C (éster diisopropílico)

así como la

290 (D)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2). Punto de fusión 148°C (isopropanol)

(a) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = + 20^{\circ}\text{C}$ (c = 1, metanol)

y la

(L)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2). Punto de fusión 147°C (isopropanol)

295

(a) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = -26,2^{\circ}\text{C}$ (c = 1, metanol)

4. Se diluyen 7,9 gr. de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazinona-(2) (véase 3 c) en 100 ml. de acetona anhidro y se

mezclan con 5,5 gr. de carbonato potásico anhidro. Agitando a la temperatura ambiente, se agregan gota a gota, en un intervalo de

2 horas, 2,8 gr. de metil-yoduro en 30 ml. de acetona anhidro. Al cabo de 12 horas de agitación a la temperatura ambiente se filtra

y se evaporiza el filtrado. El residuo oleoso se disuelve en 100 ml. de toluol, se lava con agua para la deshalogenización y se

vaporiza. Se obtiene un aceite, el cual se recristaliza de éter diisopropílico. Se obtiene 6,5 gr. (79,6% de la teoría) de (1-difenil

metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazinona-(2). Punto de fusión 122°C.

De forma análoga se obtiene:

310 (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazinona-(2)-clorhidrato. Punto de fusión 168 a 170°C (etanol).-

(a) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = + 33,3^{\circ}\text{C}$ (c = 1, cloroformo)

y

315 (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil-4-metil-piperazina-2)-clorhidrato. Punto de fusión 170°C (etanol)

(α)_D^{20°C} = -33,2°C (c = 1, cloroformo)

(D)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina-2)-clorhidrato.

Punto de fusión 180 a 182°C (acetona-éter dietílico)

320

(α)_D^{20°C} = + 12,5°C (c = 1, metanol)

(L)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina-2)-clorhidrato.-

Punto de fusión 180 a 182°C (acetona-éter dietílico)

(α)_D^{20°C} = -12,3°C (c = 1; metanol)

325

Ejemplo 1

Se disuelven 13,2 gr. de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina-2)(véase 1D) en 200 ml. de tetrahidrofurano absoluto y bajo agitación a lo largo de un periodo de una hora, se añaden gota a gota a una suspensión en ebullición de 5,5 gr. de hidruro de litio y aluminio en 100 ml. de tetrahidrofurano absoluto. Al cabo de 3 horas el agente reductor sobrante, así como el complejo formado se descompone y las sales inorgánicas se filtran. El filtrado se concentra y el aceite remanente se destila al vacío. A 188 a 190°C (0,05 Torr) se obtienen 11,2 gr. (90% de la teoría) de 3-metil-3-(3,4 dimetoxibencil)-piperazina.-

330

335

De forma análoga, se obtiene la misma producción de:

(D)-3-metil-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina

(Kp 178-180°C, 0,05 Torr)

(α)_D^{20°C} = + 15,5°C (c = 1; metanol)

340

y

(L)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina

(Kp 178 - 181°C, 0,05 Torr)

(α)_D^{20°C} = - 15,6°C (c = 1, metanol)

EJEMPLO 2

345 Se disuelven 25 gr. de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina - (compárese el ejemplo 1) en 150 ml. de acetona, se mezclan con 27,6 gr. de carbonato potásico y 0,5 gr. de yoduro potásico y se ca--

350 lientan al punto de ebullición agitando. A la solución reactiva se agregan 27,6 gr. de difenilmetil-bromuro en 50 ml. de acetona. A continuación, se calienta bajo reflujo durante 5 horas. La sal inorgánica se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se absorbe en 100 ml. de etanol y se lava 3 veces con 10 ml. de agua. La fase orgánica se deseca al vacío. El residuo oleoso se disuelve en 50 ml. de éter dietílico. Al enfriar cristalizan 35,4 gr. (85,3% de la teoría), de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina. Punto de fusión 123°C.

355 De forma análoga se obtiene la misma producción de (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina. Punto de fusión 138°C (éter diisopropílico)

360 (α)_D^{20°C} = + 19,5°C (c = 1 metanol).
y

(L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina F 139°C (éter diisopropílico)

(α)_D^{20°C} = - 19,1°C (c = 1, metanol),.

365

EJEMPLO 3

370 Si se transforman según el ejemplo 2, 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil) piperazina con p-clorofenil-fenilmetil-cloruro en metil-etilcetona se obtiene al cabo de 12 horas de reacción la 1-(p-cloro-fenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina con una producción del 80%. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 235 a 237°C -- (isopropanol).

375 Se forma análoga se obtiene la misma producción de la (D)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina como nitrato solidificado de tipo cristalino. Según la hidrometría de Karl Fischer, el producto contiene 10 mol. de agua.-

(α)_D^{20°C} = + 9°C (c = 2,2, metanol).

En igual proporción se obtiene también la (L)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)piperazina como resina solidificada de tipo cristalino sin punto de fusión definido.

380 (α)_D^{20°C} = - 15,4°C (c = 1,5, metanol).

EJEMPLO 4

Se disuelven 6,4 gr. de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxiben-

385+ cil)-piperazina (comparése el ejemplo 2) en 60 ml. de acetona y se mezclan con 4, 2 gr. de carbonato potásico anhidro. A continuación agitando bien a 25°C se agrega gota a gota una solución de 2,2 gr de yoduro de metilo en 20 ml. de acetona. La mezcla reactiva se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. Se filtra, se concentra el filtrado, se agita el residuo con 50 ml. de toluol y se filtra. La solución toluólica se lava con agua de deshalogenización y se vaporiza. Queda remanente un aceite de color amarillo miel, el cual se disuelve en 10 ml. de éter dietílico. Tras la aplicación de cloruro de nitrógeno se aspira el dihidrocloruro producido, se lava dos veces con 20 ml. de éter dietílico se seca y se recristaliza de alcohol etílico. Se obtienen 6,2 gr. (80% de la teoría) de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina (F 193°C).-

390 De forma análoga se obtiene la misma producción como base cristalina.-

400 (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina, con punto de fusión de 102°C (éter diisopropílico) $(\alpha)_D^{20^\circ\text{C}} = -20,5^\circ\text{C}$ (c = 1, metanol) y la (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina, con punto de fusión de 101°C. (éter diisopropílico) $(\alpha)_D^{20^\circ\text{C}} = +20,5^\circ\text{C}$ (c = 1, metanol).-

De forma análoga se obtienen:

405 a) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-etil-piperazina, con punto de fusión de 122°C (isopropanol) $(\alpha)_D^{20^\circ\text{C}} = -16^\circ\text{C}$. (c = 1; metanol).-

a₁) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-etil-piperazina, con punto de fusión de 123°C (isopropanol) $(\alpha)_D^{20^\circ\text{C}} = +16,3^\circ\text{C}$ (c = 1; metanol).

410 b) (D)-1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-n-propil-piperazina, con punto de fusión de 100°C (isopropanol), $(\alpha)_D^{20^\circ\text{C}} = -13,5^\circ\text{C}$ (c = 1; metanol).

b₁) (L)-1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-n-propil-piperazina, con punto de fusión de 101°C (isopropanol) $(\alpha)_D^{20^\circ\text{C}} = +13,1^\circ\text{C}$ (c = 1; metanol).-

c) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-n-butilpi

- perazina, con punto de fusión de 96°C (éter diisopropílico)
(a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -13,8^\circ\text{C}$ (c = 1; metanol)
- 420 c₁) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-n-abutil-
piperazina, con punto de fusión de 95°C (éter diisopropílico)
(a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +14^\circ\text{C}$ (c = 1; metanol)
- d) (D)-1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-n-hexilpi-
perazina (a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -1,3^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- 425 (a) $\alpha_{334}^{20^\circ\text{C}} = -59,9^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- d₁) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-n-hexilpipe-
razina (a) $\alpha_{334}^{20^\circ\text{C}} = +60^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- e) (D)-1-dimetilfenil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-n-heptilpi-
perazina (a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -1,9^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- 430 (d) $\alpha_{334}^{20^\circ\text{C}} = 65,9^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- e₁) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-n-heptil-
piperazina (a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +2,0$ (c = 1; cloroformo)
- (a) $\alpha_{334}^{20^\circ\text{C}} = +66,5^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- f) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-n-octilpi-
perazina (a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -1,6^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- 435 (a) $\alpha_{334}^{20^\circ\text{C}} = -64,3^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- f₁) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-n-octilpi-
perazina (a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +1,5^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- (a) $\alpha_{334}^{20^\circ\text{C}} = +63,8^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- 440 g) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-alilo-pipe-
razina-dihidrocloruro. Punto de fusión de 227°C (etanol)
(a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +20,5^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- g₁) (L)-1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-alilo-pi-
perazina-dihidrocloruro. Punto de fusión de 227°C (etanol)
- 445 (a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -20,3^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- h) (D)-1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-(1-ilo-2-
buteno)-piperazina-dihidrocloruro. Punto de fusión de 212°C (etanol)
(a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -18^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- h₁) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-(1-ilo-2-
buteno)-piperazina-dihidrocloruro. Punto de fusión de 212°C (etanol)
- 450 (a) $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +18^\circ\text{C}$ (c = 1; cloroformo)
- i) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-(N-diethylami

- noetilo)-piperazina-trinidrocloreuro. Punto de fusión de 211°C (isopropanol)
- 455 (a) 20°C
334 nm = -18,5°C (base) (c = 1; cloroformo)
i₁) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-(N-dietilaminoetilo)-piperazina-trinidrocloreuro. Punto de fusión de 210°C -- (isopropanol)
(a) 20°C
334 = + 18,8°C (base) (c = 1, cloroformo)
- 460 j) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-(N-dietilaminopropilo)-piperazina-trinidrocloreuro. Punto de fusión de 190°C (isopropanol).
(a) 20°C
334 = -16,4°C (base) (c = 1; cloroformo)
j₁) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-(N-dietilaminopropilo)-piperazina-trinidrocloreuro. Punto de fusión de 193°C - (isopropanol).
(a) 20°C
334 nm = + 16,1°C (base) (c = 1; cloroformo)
- 465 k) (D)-1-dimetilfenil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-carboximetileno-piperazina-dihidrocloreuro, 2,5 H₂O. Punto de fusión de 143 - a 150°C (etanol)
(a) 20°C
334 = + 17,3°C (c = 1, metanol)
k₁) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-carboximetileno)-piperazina-dihidrocloreuro, 2,5 H₂O. Punto de fusión de 150°C (etanol)
- 475 (a) 20°C
334 nm = -17,5°C (c = 1; metanol)
l) 1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina-dihidrocloreuro H₂O. Punto de fusión de 175 a 177°C - (isopropanol)
l₁) (D)-1-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina-dihidrocloreuro. Punto de fusión de 204°C (isopropanol)
(a) 20°C
334 nm = 9,3°C (c = 1; metanol)
l₂) (L)-1-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina-dihidrocloreuro. Punto de fusión de 204°C (isopropanol)
(a) 20°C
334 nm = + 9,8°C (c = 1 metanol)

EJEMPLO 5

Se disuelven 21,6 gr. de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina (véase ejemplo 2) con 5,2 gr. de trietilamina, en
490 200 ml. de toluol anhidro. A continuación, se agrega gota a gota, agitando, una solución de 5,4 gr. de éster etílico del ácido cloro
fórmico en 50 ml. de toluol. A continuación se agita durante otras
dos horas. Tras la filtración, el filtrado se lava con agua para -
la deshalogenización y se vaporiza para el secado. Como residuo se
495 obtiene un aceite amarillento, el cual se recristaliza de éter diisopropílico. Se obtienen 22,7 gr. (94% de la teoría) de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-carbatoxi-piperazina (punto de fusión de 113°C).

De forma análoga se obtiene igual producción de:

500 (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-carbatoxi-piperazina. Punto de fusión de 101°C (éter diisopropílico)

(α)_D^{20°C} = + 10°C (c = 1; metanol)

(L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-carbatoxi-piperazina. Punto de fusión de 102°C (éter diisopropílico)

505 (α)_D^{20°C} = -10°C (c = 1; metanol)

(D)-1-p-clorofenil-fenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-carbatoxi-piperazina-clorhidrato. Punto de fusión de 156°C (isopropanol)

(α)_D^{20°C} = + 12,0°C (c = 1; metanol)

510 (L)-1-p-clorofenil-fenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-carbatoxi-piperazina-clorhidrato. Punto de fusión 157°C (isopropanol)

(α)_D^{20°C} = -12,2°C (c = 1, metanol)

EJEMPLO 6

Se diluyen 21,5 gr. de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina (véase el ejemplo 2) en 200 ml. de toluol anhidro,
515 se agrega 5,2 gr. de trietilamina y con agitación se mezclan con una solución de 4,1 gr de acetilcloruro en 50 ml. de toluol anhidro. Después se agita durante otras 8 horas. Se filtra y el filtrado se lava con agua para la deshalogenización y se concentra. Queda
520 remanente un aceite, el cual se recristaliza de éter diisopropílico.

Se obtienen 20,7 gr. (90,5% de la teoría) de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-acetil-piperazina. Punto de fusión de 116°C.

525 De forma análoga se obtiene igual producción de:

(D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-acetil-piperazina. Punto de fusión de 152°C (isopropanol)

(α) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = + 8,4^{\circ}\text{C}$ (c = 1; metanol) y

(L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-acetil-piperazina. Punto de fusión de 153°C (isopropanol).

530 (α) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = -8,5^{\circ}\text{C}$ (c = 1; metanol).

EJEMPLO 7

Se diluyen 50 gr. de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina (véase el ejemplo 2) en 200 ml. de benzol y 400 ml. de metanol y se calientan durante 48 horas a 60°C en un recipiente de presión, con adición de 22 gr. de etilenoóxido. A continuación, la solución se seca por vaporización. El residuo se diluye en 500 ml. de éter dietílico, se mezcla con 60 ml. de 2n-HCl y se agita energicamente. Se separa la fase orgánica y se lava con agua para la deshalogenización. El extracto acuoso acidulado se alcaliniza con solución de hidróxido de amonio, se extrae con éter dietílico, el cual se seca, se filtra y se destila en disolvente. Se obtienen 54 gr. (98% de la teoría) de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-etil-piperazina como resina incolora.

535 Al mezclar agitando con agua se obtiene un producto sólido, el cual puede ser secado al aire y contiene 1 mol de agua.

540

545

Análisis	C	H	N
Calculado	71,3	8,0	5,9
Resultado	71,3	8,2	6,2

550 De forma análoga se obtiene:

(D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-etil-piperazina. Producto sólido sin punto de fusión definido, con un rendimiento del 87%

(α) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = + 9,0^{\circ}\text{C}$ (c = 1; metanol)

555 (dihidrocloruro). Punto de fusión 208°C (etanol)

(α) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = -5,8^{\circ}\text{C}$ (c = 6,7 metanol)

(L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-etil-piperazina.

560 Producto sólido sin punto de fusión definido, con un rendimiento del 85%

(a) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = -9,1^{\circ}\text{C}$ (c = 1; metanol)

(dihidrocloruro). Punto de fusión de 209°C (etanol)

(a) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = +5,6^{\circ}\text{C}$ (c = 6,7; metanol)

565 1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-etil-piperazina. Punto de fusión 127°C (metanol)

(D)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-etil-piperazina. Producto sólido sin punto de fusión definido.

(a) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = -14,8^{\circ}\text{C}$ (c = 1; metanol)

570 (L)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-etil-piperazina, como producto sin punto de fusión definido.

(a) $\frac{20^{\circ}\text{C}}{D} = 14,1^{\circ}\text{C}$ (c = 1; metanol)

EJEMPLO 8

575 Se agregan 4,3 gr. de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-etil-piperazina (véase el ejemplo 7) gota a gota, agitando, a una suspensión de 0,44 gr. de hidruro sódico en aceite mineral en 20 ml. de dimetilformamida anhidro y se calientan a 80°C . Al cabo de 1 hora se agrega gota a gota una solución de 21, gr. de 3,4,5-trimetoxibenzoilcloruro en 10 ml. de dimetilformamida anhidro y se agita la suspensión durante 2 días a la temperatura ambiente. Tras la destilación del disolvente se diluye el residuo en 100 ml. de toluol, se lava con agua para la deshalogenación y se concentra. El residuo oleoso se diluye en 100 ml. de éter dietílico, se obtiene el dihidrocloruro de cloruro de hidrógeno, se filtra y se recrystaliza de isopropanol. Se obtienen 5 -

585 gr. (74,4% de la teoría) de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4- β -(3,4,5-trimetoxibenzoil-oxietilo)-piperazina-dihidrocloruro. Punto de fusión de 232°C .

590 De igual forma se obtiene la 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4- β -(piridina-3-carbonil-oxietilo)-piperazina (trihidro-

cloruro) con punto de fusión de 210°C (metanol), y 1-(p-clorofenil fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-g- (piridina-3-carbonil-oxietilo)-piperazina-trinidrocloreuro. Punto de fusión de 188°C (etanol).

595 Análogamente se obtienen 1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-g-(3,4,5-trimetoxibenzoilo-oxietilo)-piperazina, como resina de solidificación cristalina, sin punto de fusión definido.

	C	H	N	Cl.
600 Calculado	68,0	6,6	4,1	5,1
Resultado	67,8	6,6	4,1	5,0

EJEMPLO 9

605 Se mezclan, como se describe en el ejemplo 7, (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina con propilenoóxido bajo iguales condiciones, se obtiene la (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-(2-hidroxi-propilo)-piperazina (dihidrocloruro).-

Punto de fusión 217°C - 219°C (etanol)

(α)^{20°C}_{365 nm} = -9,1°C (c = 1; metanol)

610 De forma análoga se obtiene:

(L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-(2-hidroxi-propilo)-piperazina (dihidrocloruro), con punto de fusión de 218 a - 220°C (etanol)

(α)^{20°C}_{365 nm} = + 9,3°C (c = 1; metanol)

615 (D)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-propanol-(2)-piperazina (dihidrocloruro)

Punto de fusión de 219 a 222°C (etanol)

(α)^{20°C}_{365 nm} = -4,2°C (c = 1; metanol)

620 (L)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-propanol-(2)-piperazina(dihidrocloruro)

Punto de fusión de 220 a 222°C (etanol)

(α)^{20°C}_D = + 4,4°C (c = 1; metanol)

EJEMPLO 10

625 A una suspensión de 11,6 gr. de hidruro de litio y aluminio en 100 ml. de tetrahidrofurano anhidro se agrega gota a gota, agitan

do, a la temperatura de ebullición, una solución de 55,6 gr. de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina-(2) (véase el ejemplo 2) en 300 ml. de tetrahidrofurano anhidro durante 2 horas y se calienta la solución reactiva a la temperatura de ebullición, agitando, durante otra hora. Tras la cuidadosa adición de agua se filtra para la separación de productos insolubles, y se evapora y se destila el filtrado. A 163-165°C/5.10⁻² Torr se transforma 48,5 gr. (92% de la teoría) de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina.

635 De igual forma se obtiene la misma producción de:

(D)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina

Ep 164 - 166°C (0,7 Torr)

(n)_D^{20°C} = -22,9°C (c = 1; metanol) y

(b)-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina,

640 Ep 164-166°C (0,5 Torr)

(a)_D^{20°C} = + 22,7°C (c = 1; metanol)

EJEMPLO 11

Se calienta 13,3 gr. de 3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina (véase el ejemplo 10) al punto de ebullición con 13,8 de carbonato potásico anhidro, así como 0,1 gr. de yoduro potásico en 75 ml. de acetona anhidro y se mezclan bajo reflujo y se agitan con 12,3 gr. de difenil-metil-bromuro en 25 ml. de acetona anhidro. Al cabo de 5 horas se enfría, se filtra y se vaporiza el filtrado hasta el secado. El residuo oleoso se absorbe en 150 ml. de toluol y se lava con agua para la desalogenización. La fase orgánica se vaporiza y el residuo oleoso se diluye en 120 ml. de éter dietílico. Tras la aplicación de cloruro de hidrógeno se filtra el dihidrocloruro producido, se lava con éter dietílico y recristaliza de alcohol etílico. Se obtienen 13,7 gr. (85% de la teoría) de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina-dihidrocloruro (punto de fusión de 193°C)

De modo análogo se obtiene la misma producción de:

(D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina (éter diisopropílico). Punto de fusión 102°C.-

- 660 (α)_D^{20°C} = -20,4°C (c = 1; metanol)
(L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazi-
na (éter diisopropílico) con punto de fusión de 102°C
(α)_D^{20°C} = + 20,2°C (c = 1; metanol)
De forma análoga se produjeron las sustancias obtenidas en el ejem
665 plo 4a, a₁, a j, j₁ así como l₁ a l₂.

EJEMPLO 12

- Se diluyen 8,6 gr. de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-
-piperasinona-(2) (véase el ejemplo 3.c) en 80 ml. de tetra hidrofu-
670 rano absoluto y se añaden gota a gota a la temperatura de ebulli-
ción, durante 2 horas, a una suspensión en agitación de 2,3 gr. de -
hidruro de aluminio y litio en 80 ml. de tetrahidrofurano. La sus-
pensión se calienta durante otras 6 horas bajo reflujo y con agita-
ción. Tras la cuidadosa adición de agua y filtración se destila el
675 disolvente. Se obtiene un aceite, el cual se recrystaliza de éter -
diétilico. Se obtienen 7,7 gr.(92,5% de la teoría) de 1-difenilme-
til-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil) piperazina. Punto de fusión, 123°C.
De forma análoga se producen:

- (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina (éter
diisopropílico). Punto de fusión 136°C
680 (α)_D^{20°C} = + 19,5°C (c = 1; metanol)
(L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina (éter
diisopropílico). Punto de fusión 137°C.
(α)_D^{20°C} = -19,8°C (c = 1; metanol)
Por el mismo método se obtienen las 1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-
685 metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina descritas en el ejemplo 3
como racematos, así como las antipodas ópticas.-

EJEMPLO 13

- Se diluyen 22,2 gr. de 1-difenilmetil-3-metil-(3,4-dimetoxibencil)-
4-metil-piperasinona-(2) (véase 4) en 200 ml. de tetrahidrofurano -
690 anhídrido y se agregan gota a gota, durante 2 horas, bajo agitación, a
una suspensión en ebullición de 5,75 gr. de hidruro de litio y alu-
minio en 400 ml. de tetrahidrofurano anhídrido y se calienta durante
otras 3 horas al punto de ebullición. Tras la cuidadosa adición de
agua se filtra y se vaporiza el filtrado. El aceite remanente se ela

- 695 bora de forma análoga a la indicada en el ejemplo 4. Se obtienen 20 gr. (80% de la teoría) de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina en forma de dihidrocloruro, con punto de fusión de 192°C (etanol). De forma análoga, se obtienen los compuestos representados en el ejemplo 4 a j, j₁ y 1 a 1₂. De forma análoga se obtiene (D)-1-difenilmetil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-piperazina. Punto de fusión de 105 a 107°C (éster diisopropílico)
- 700 (α)_D^{20°C} = -22,3°C (c = 1; metanol)
así como (L)-1-difenilmetil-3-(3,4-dietoxifenil)-4-metil-piperazina, punto de fusión de 107°C (éster diisopropílico)
- 705 (α)_D^{20°C} = + 15,5°C (c = 1; metanol)

EJEMPLO 14

- Se diluyen 9,16 gr. de (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-acetyl-piperazina (véase el ejemplo 6) en 150 ml. de tetrahydrofurano anhidro y se agregan gota a gota, durante 2 horas, con agitación a una suspensión en ebullición de 2,3 gr. de hidruro de litio y aluminio en 150 ml. de tetrahydrofurano anhidro y se mantiene en ebullición durante otras 3 horas. Tras la cuidadosa adición de agua se filtra y se vaporiza el filtrado. El aceite remanente se recrystaliza de isopropanol. Se obtienen 7,2 gr. (81% de la teoría) de (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-etilpiperazina, con punto de fusión a 122°C.
- 710 (α)_D^{20°C} = -16,1°C (c = 1; metanol)
De forma análoga se obtienen los compuestos citados en el ejemplo 4 bajo a₁, b-c₁, así como i - j₁.
- 715

EJEMPLO 15

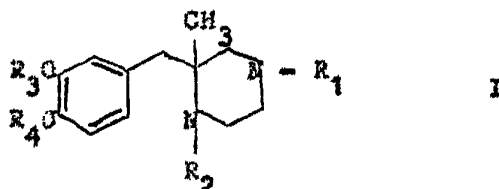
- Se diluyen 14,5 gr. de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-carbatoxi-piperazina (véase el ejemplo 5) en 170 ml. de tetrahydrofurano anhidro y se agregan gota a gota, durante 2 horas, a una suspensión en ebullición de 3,42 gr. de hidruro de litio y aluminio en 150 ml. de tetrahydrofurano anhidro y se mantienen en ebullición durante otras 2 horas. Tras la cuidadosa adición de agua se filtra y se vaporiza el filtrado. El aceite remanente se elabora de forma análoga a la indicada bajo el ejemplo 4. Se obtienen 12,4 gr. (82% de la teoría) de 1-difenil-metil-3-metil-3-(3,4-dietoxibencil)-4-
- 720
- 725

730 metil-piperazina en forma de dihidrocloruro. Punto de fusión 192°C (etanol)

De forma análoga se obtienen las dos antipodas citadas en el ejemplo 4 así como los compuestos 1 - 1₂ indicados en el ejemplo 4.-

REIVINDICACIONES

735 18.- Procedimiento para la fabricación de derivados de piperazina; de la fórmula general I



en la que

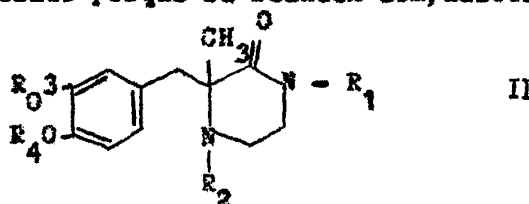
740 R₁ representa un átomo de hidrógeno o un resto de difenilmetil en cuyo grupo fenilo en la posición "para" puede estar sustituido un átomo de hidrógeno por un átomo de cloro.

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo de cadena --

745 recta con 1 a 5 átomos de carbono, un resto alquilo con 3 a 4 átomos de carbono, un resto alquilo-amino-alcoilo N-disustituido con 4 a 8 átomos de carbono, un resto hidroxialquilo con 2 a 4 átomos de carbono, un resto benzoilo o piridina-carbonil-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono sustituido eventualmente por un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el resto alcoxi, un resto carbonilo-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo acilo con 1 a 4 átomos de carbono o el resto carbatoximetileno y

750 R₃ y R₄ son iguales o distintos y representan restos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono así como sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables, caracterizado porque se reducen compuestos de la --

755 fórmula general



en que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado anteriormente citado, --

760 mediante un compuesto metalorgánico y se introduce a continuación, caso de que R₁ y/o R₂ en los productos así obtenidos sean hidrógeno, los sustituyentes en nitrógeno, y/o se esterifican en el mismo grupos hidroxil libres, sustituyéndose, caso de que R₃ y/o R₄ sean --

765 grupos alquilo, estos por hidrógeno u otro resto alquilo, y que se transforman los compuestos así obtenidos en sus sales con ácidos - fisiológicamente tolerables.-

24.- " PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE PIPEAZINA."

Consta la presente memoria descriptiva de veinticuatro nojas numeradas y mecanografiadas por una sola - cara.-

Madrid, 12 AGO. 1975

M. V. DE LA TORRE
P. P.


José Pérez Collado