

442762

24 NOV. 1975

P.- 61.734

Case No. F-2222

Int. Cl. COZD//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

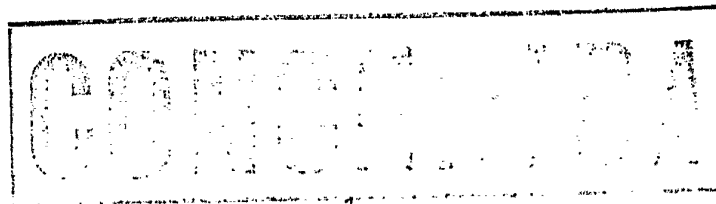
a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japón

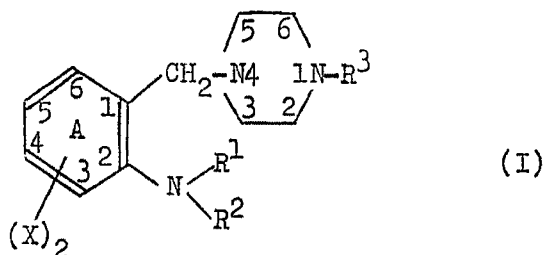
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER NUEVOS DERIVADOS
DE N-BENCILPIPERAZINA"

15 DIC. 1976



La presente invención se refiere a un nuevo derivado de N-bencilpiperazina útil como medicamento, que se representa por la fórmula general (I)

5



10

en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo carbamilo, un grupo acilo que está insustituído o que está sustituido por mercapto o morfolino, o un grupo alcoholo que está insustituído o que está sustituido por hidroxilo, arilo o aminocarbonilo representado por

15

la fórmula $\begin{matrix} & R^4 \\ & / \\ -C-N & \\ & \backslash \\ & R^5 \end{matrix}$ en la que cada uno de R^4 y R^5 es

20

un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo ciclohexilo, o bien R^4 y R^5 forman un anillo morfolino o piperidino junto con el átomo de nitrógeno adyacente a aquellos, y X representa un átomo de halógeno, y sales de

25

adición de ácido farmacéuticamente aceptables de aquél,

y se refiere también a un procedimiento para la producción del mismo.

5 El compuesto (I) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tienen propiedades estimulantes de la secreción de fluido del tracto respiratorio, antihistamínicas y/o anticonvulsivas y, de acuerdo con ello, son útiles como medicamentos tales como estimulantes de la secreción de fluido del tracto respiratorio, esto es, como expectorantes, antihistamínicos, anticonvulsivos, etcétera.

10 Haciendo referencia a cada una de las fórmulas arriba indicadas, los grupos acilo designados por R^1 y R^2 se ilustran por grupos alcoholcarbonilo cuyos restos alcoholilo son alcoholilos inferiores que tienen de 1 a 3 átomos de carbono tales como acetilo, propionilo, butirilo, etc., o grupos arilcarbonilo tales como benzofilo, etc. Como el grupo acilo designado por R^3 , pueden mencionarse los mismos grupos alcoholcarbonilo, cuyos restos alcoholilo son alcoholilos inferiores que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, o grupos arilcarbonilo como los designados por R^1 y R^2 (p.ej., acetilo, propionilo, butirilo, benzóilo). Si el grupo acilo designado por R^3 está sustituido además por mercapto o morfolino, uno o más de tales sustituyentes pueden encontrarse en posiciones opcionales sobre el grupo acilo R^3 . Como tal

grupo acilo sustituido, se prefiere el acilo sustituido
 por un solo sustituyente. Como ejemplos de tales grupos
 acilo sustituidos, se pueden mencionar grupos mercaptoa-
 cilo tales como mercaptoacetilo, β -mercaptopropionilo,
 5 etc., morfolinoacetilo, β -morfolinopropionilo, etcéte-
 ra. Como los grupos alcoholo designados por R^3 , pueden
 mencionarse grupos alcoholo saturados e insaturados, de
 cadena recta o ramificados, que tienen 1 a 6 átomos de
 carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo,
 10 butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, alilo, pen-
 tilo, hexilo, etcétera. Entre los grupos alcoholo, se
 prefiere un grupo alcoholo inferior que tiene de 1 a
 3 átomos de carbono. Los grupos alcoholo inferior desig-
 nados por R^4 y R^5 se ilustran por metilo, etilo, propilo,
 15 e isopropilo. Como ejemplos del grupo aminocarbonilo de

la fórmula
$$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N} \begin{cases} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{cases}$$
, pueden mencionarse carbamoilo,

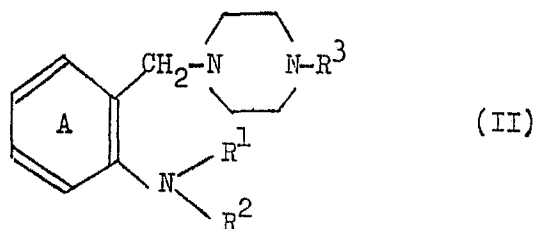
20 dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, dipropil-
 aminocarbonilo, N-metilaminocarbonilo, N-etilaminocarbo-
 nilo, N-n-propilaminocarbonilo, N-isopropilaminocarboni-
 lo, N-metil-N-ciclohexilaminocarbonilo, N-etil-N-ciclo-
 hexilaminocarbonilo, morfolinocarbonilo, piperidinocar-
 bonilo, etcétera.

25 Si un tal grupo alcoholo designado por R^3 está

sustituido por hidroxilo, arilo o tal aminocarbonilo, uno o más de tales sustituyentes pueden encontrarse en posiciones opcionales en el grupo alcoholo. Como tal alcoholo sustituido, se prefiere el alcoholo sustituido por un solo sustituyente. Cuando el sustituyente sobre el grupo alcoholo designado por R^3 es un grupo arilo, el grupo arilo puede ser, por ejemplo, fenilo. Como tales alcoholos sustituidos con fenilo, pueden mencionarse por ejemplo bencilo, fenetilo y otros grupos aralcoholo. Si el grupo alcoholo designado por R^3 está sustituido por hidroxilo, el alcoholo sustituido puede ser, por ejemplo, hidroximetilo, β -hidroxietilo, γ -hidroxipropilo u otro hidroxialcoholo. Y si el grupo alcoholo designado por R^3 está sustituido por el aminocarbonilo de la fórmula arriba indicada, el alcoholo sustituido puede ser, por ejemplo, carbamoilmetilo, morfolinocarbonilmetilo, piperidicarbonilmetilo, dimetilaminocarbonilmetilo, dietilaminocarbonilmetilo, isopropilaminocarbonilmetilo, N-metil-N-isopropilaminocarbonilmetilo, N-metil-N-ciclohexilaminocarbonilmetilo, etcétera. Como sustituyente en la posición N_1 de la fórmula general (I), que se designa por R^3 , se prefiere el alcoholo o tal grupo alcoholo sustituido. El átomo de halógeno designado por X es un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, aun cuando se prefiere particularmente un átomo de bromo o

de cloro. Y como las posiciones de los átomos de halógeno se prefieren particularmente las posiciones 3 y 5 del anillo A de la fórmula general (I).

5 El compuesto (I) se produce haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)



10

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, con un agente de halogenación. Como el agente de halogenación, puede hacerse uso de cualquier reactivo útil para la halogenación de anillos aromáticos, tales como halógenos per se, p.ej, cloro y bromo, cloruro de bromo (Br^+Cl^-) que puede prepararse a partir de cloruro de sodio y bromo. Esta reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente inerte.

15

Como ejemplos del disolvente inerte para esta reacción, pueden citarse hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, etc.; bencina de petróleo, n-hexano, etc.; hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano, etc.; y ácidos orgánicos carboxílicos tales como ácido acético, ácido propiónico, etcétera.

25

De estos disolventes para la reacción, los más ventajosos son los ácidos orgánicos carboxílicos y los hidrocarburos halogenados.

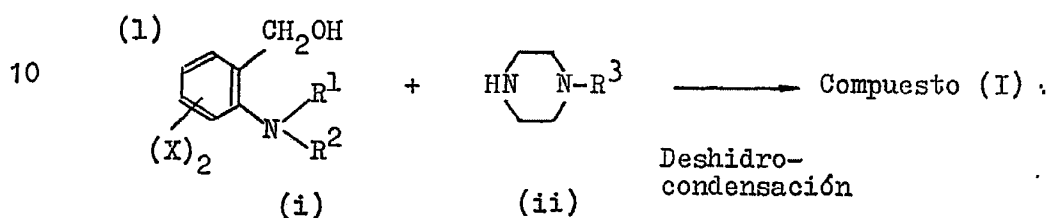
5 La temperatura de reacción puede estar comprendida normalmente dentro del intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente 140°C, aunque la reacción puede conducirse con ventaja a la temperatura ambiente. Si bien la proporción de dicho agente de halogenación es normalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 20 equivalentes molares, es preferible emplear 2 equivalentes molares o ligeramente más del agente de halogenación por cada mol de compuesto (II).

15 El compuesto buscado (I) se produce en la forma libre o en la forma de la sal de haluro de hidrógeno correspondiente al agente de halogenación empleado, y, en cualquiera de los casos, puede purificarse por procedimientos convencionales tales como cromatografía, destilación, recristalización, etcétera. Cuando el compuesto buscado (I) así obtenido es una base libre, ésta 20 puede convertirse en una sal de adición de ácido por un procedimiento convencional utilizando un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo por reacción de 1 a 3 equivalentes molares del compuesto (I) con una solución alcohólica de cada equivalente 25 de tal ácido. Como el ácido antes citado, pueden mencionarse ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídri-

co, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., y ácidos orgánicos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, etcétera.

5 El compuesto considerado (I) puede producirse también por los procedimientos sintéticos ilustrados a continuación en fórmulas.

(I)

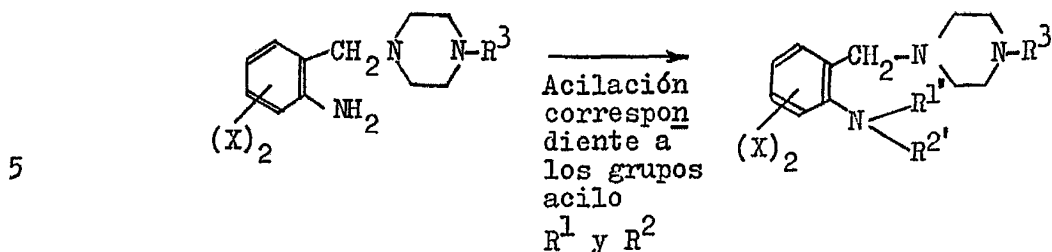


15 donde R^1 , R^2 , R^3 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

20 La reacción de deshidratación en este procedimiento se conduce en presencia de un ácido graso, particularmente en presencia de ácido acético, ácido propiónico, ácido valérico o análogos, y en ausencia o presencia de un disolvente, el cual puede ser, por ejemplo, xileno o tetralina. La proporción del compuesto (ii) es normalmente de aproximadamente 2 a 20 equivalentes molares por cada mol del compuesto (i). El compuesto (I) puede producirse por calentamiento de la mezcla arriba

25 indicada entre 120 y 200°C.

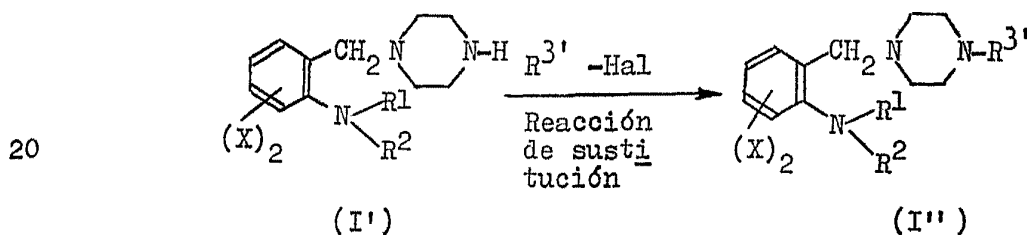
(2)



10 donde R^1 , R^2 , R^3 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son los mismos grupos acilo que se han mencionado para R^1 y R^2 ,

15 La reacción de acilación de esta etapa se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción de acilación del compuesto (II') en la etapa (B) para la producción del compuesto de partida (II) de esta invención que se describirá más adelante.

(3)



25 donde R^1 , R^2 y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; Hal representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o análogos; $R^{3'}$ representa R^3 , excepto un átomo de hidrógeno.

La reacción de sustitución de este procedimiento comprende hacer reaccionar un haluro representado por $R^{3'}$ -Hal con el compuesto de partida (I') para obtener (I"). El haluro $R^{3'}$ -Hal puede producirse de acuerdo con el método descrito en Il Farmaco Edizione Scientifica 18, 828(1963), o un método similar al mismo. Como disolvente, pueden mencionarse alcoholes (p. ej. metanol, etanol), cetonas (p.ej. acetona, metil-etil-cetona), hidrocarburos (p.ej. benceno, tolueno), hidrocarburos halogenados (p.ej. cloroformo, diclorometano), dimetilformamida, etcétera. La temperatura de reacción está comprendida dentro del intervalo de 0 a 120°C. $R^{3'}$ -Hal se utiliza normalmente en una proporción de un equivalente molar basada en el compuesto (I'), o en un ligero exceso sobre el compuesto (I').

Los compuestos buscados (I) o las sales de los mismos que se producen por los métodos descritos arriba son compuestos nuevos que poseen propiedades estimulantes de la secreción de fluido del tracto respiratorio, antihistamínicas y anticonvulsivas y, de acuerdo con ello, estos compuestos son útiles, por ejemplo, para ayudar a la expulsión de mucosidad o exudado de los bronquios y tráquea de los mamíferos, con inclusión, p.ej., del conejo, que padecen bronquitis. Así, dichos compuestos son útiles como medicinas tales como estimu-

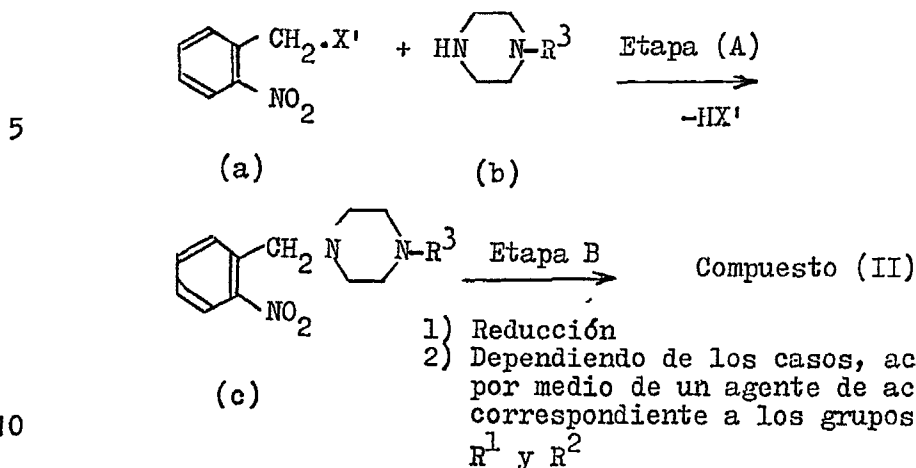
lantes de la secreción de fluido del tracto respiratorio, esto es, expectorantes, antihistamínicos, anticonvulsivos, etcétera.

5 En la utilización del compuesto (I) o una sal del mismo como una medicina arriba mencionada, aquél puede administrarse oralmente o parenteralmente en mezcla con un diluyente, vehículo, excipiente y/o disolvente farmacéuticamente aceptable, y en formas de dosificación tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, 10 soluciones, jarabes, aerosoles, inyecciones, supositorios, etcétera.

De los compuestos y sales arriba citados, las sales de adición de ácido del compuesto (I) son solubles en agua y particularmente adecuadas para uso como inyecciones, soluciones acuosas, etcétera. Si bien la dosis 15 de dicho compuesto (I) o sal del mismo depende de la enfermedad a tratar y de la especie particular del compuesto o sal, entre otras variables, el nivel de dosificación ordinario para un adulto humano en las aplicaciones médicas anteriormente citadas está comprendido dentro del 20 intervalo de aproximadamente 5 a 200 miligramos/día.

El compuesto de partida (II) de esta invención puede producirse de acuerdo con el método descrito en Journal of Chemical Society, 1722 (1968), o un método 25 similar al mismo, esto es, por el procedimiento que se

muestra abajo en fórmulas.



en las que R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido arriba; X' representa el mismo átomo de halógeno que se ha representado por X.

15 La reacción de la etapa (A) comprende hacer reaccionar el compuesto (a) con el compuesto (b). El compuesto (b) puede producirse de acuerdo con el método descrito en Journal of Chemical Society, 39 (1929), o un método similar al mismo. La proporción del compuesto

20 (b) es usualmente aproximadamente 1 a 3 equivalentes molares por mol de compuesto (a). Esta reacción se conduce normalmente en un disolvente que puede, por ejemplo, ser un alcohol (p.ej. metanol, etanol, propanol, etc), un hidrocarburo halogenado (p.ej. tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano, etc.), una cetona (p.

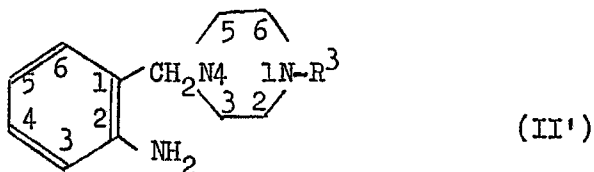
25

ej. acetona, metil-etil-cetona, etc.), dimetilformamida o análogos. La temperatura de reacción puede normalmente estar comprendida dentro del intervalo de 0 a 120°C, aunque cuando se emplea un disolvente, la reacción puede llevarse a cabo con ventaja en las proximidades del punto de ebullición del disolvente.

La reacción de la etapa (B) comprende la reducción del compuesto (c) obtenido en la etapa (A). El agente reductor puede ser cualquier agente que sea capaz de reducir un grupo nitro sobre un anillo aromático a un grupo amino. Así, por ejemplo, puede mencionarse la reducción catalítica en presencia de un catalizador tal como níquel Raney, óxido de platino o paladio-carbono, o análogos; la reducción por medio de hidrosulfuro de sodio; la reducción por medio de níquel Raney e hidrato de hidrazina. Las condiciones de reducción dependen del tipo de agente reductor empleado. En el caso de la reducción catalítica, la reacción transcurre normalmente a la temperatura ambiente. La reducción por medio de hidrosulfuro de sodio se lleva a cabo cerca del punto de ebullición del disolvente empleado, p.ej. un alcohol (metanol, etanol, propanol o análogos). Si bien la reacción por medio de níquel Raney-hidrato de hidrazina se lleva a cabo en presencia de un disolvente tal como el alcohol arriba mencionado,

aquella no precisa ser conducida bajo calentamiento, dado que la reacción per se es una reacción exotérmica. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo dentro del intervalo de temperatura de aproximadamente 50 a 70°C.

En la fórmula general (II), el compuesto (II'') en el que R¹ y/o R² es un grupo acilo se produce por la acilación del grupo amino en la posición 2 de un derivado (II') de 2-aminobencilpiperazina que puede obtenerse por la reducción de la etapa (B) descrita anteriormente:



donde R³ tiene el mismo significado que se ha definido arriba.

Esta acilación se realiza haciendo reaccionar un derivado (II') de 2-aminobencilpiperazina con un agente de acilación. Como este agente de acilación, pueden mencionarse derivados reactivos de los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos inferiores correspondientes a los grupos acilo R¹ y R² (tales como haluros de ácido, p. ej. cloruro de

acetilo, cloruro de benzóilo, etc.; anhídridos de ácido, p.ej. anhídrido acético, anhídrido benzoico, etc.; y anhídridos de ácido mixtos de tales ácidos). La proporción de agente de acilación es normalmente de aproximadamente 1 a 4 equivalentes molares por mol de compuesto (II'). Esta reacción se conduce normalmente en un disolvente que puede ser, por ejemplo, un éster, p. ej. acetato de etilo o acetato de butilo o un éter, p. ej. tetrahidrofurano o dioxano. La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C. En la acilación del compuesto (II') en el que R³ es hidrógeno, los grupos acilo pueden introducirse no sólo en el grupo amino de la posición 2 sino también en la posición N₁ de la fórmula (II'). El derivado (II'') de 2-(monoacilamino)- ó 2-(diacilamino)bencilpiperazina resultante puede, si se desea, desacilarse en cuanto al resto o restos acilo del grupo mono- o di-acilamino por un procedimiento convencional, por ejemplo por hidrólisis con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Inversamente, el derivado (II') de 2-(monoacilamino)-bencilpiperazino puede someterse ulteriormente a la reacción de acilación antes citada para obtener el derivado (II'') de 2-(diacilamino)-bencilpiperazina.

Los Ejemplos de Referencia y Ejemplos siguientes son ulteriormente ilustrativos de esta invención, en los que el término "parte(s)" significa "parte(s) en peso" a no ser que se especifique otra cosa, y la relación entre "parte(s)" y "parte(s) en volumen" corresponde a la existente entre gramo(s) y mililitro(s).

Ejemplo de Referencia 1

10 (1) Producción de N_1 -metil- N_4 -(2-nitrobencil)piperazina

En 20 partes en volumen de etanol se disuelven 2,16 partes de cloruro de o-nitrobencilo, seguido por la adición de 1,02 partes de N-metil piperazina y 1,3 partes de carbonato de potasio. La mezcla se hace reaccionar a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra luego y el disolvente se separa del filtrado por destilación a presión reducida. El residuo se extrae con agua-éter (1:1). Se toma la capa etérea y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, expulsándose el disolvente a continuación por destilación. Este procedimiento da N_1 -metil- N_4 -(2-nitrobencil)piperazina como una sustancia aceitosa de color pardo.

25 Espectro de absorción en infrarrojo (película líquida) cm^{-1} : 1610, 1538.

Espectro de resonancia magnética nuclear
(RMN) [en deuterocloroformo (CDCl_3)]⁷, partes por millón: 2,25 (3H, singulete), 2,40(4H, singulete), 3,73 (2H, singulete), 7,2 a 7,9(4H, multiplete).

5

(2) Producción de N_1 -metil- N_4 -(2-aminobencil)piperazina

En 30 partes en volumen de etanol se disuelven 1,87 partes de N_1 -metil- N_4 -(2-nitrobencil)piperazina, seguido por la adición de 3,0 partes de níquel Raney. Después de ello, se añaden adicionalmente a la mezcla 3,0 partes de hidrato de hidrazina y se mantiene la totalidad de la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación de esta reacción, el níquel Raney se separa por filtración y se destila el disolvente a presión reducida. La sustancia aceitosa residual se recristaliza en metanol acuoso. El procedimiento da cristales de un color amarillo pálido que funden a 78-79°C.

20

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3$: C, 70,20; H, 9,33;
N, 20,47

Encontrado: C, 70,01; H, 9,69;
N, 20,40

25

De una manera similar a la del Ejemplo de Re-

ferencia 1, se obtienen los compuestos siguientes:

- N_1 -hidro- N_4 -(2-aminobencil)piperazina (punto de fusión: 127 a 128°C); clorhidrato de N_1 -n-propil- N_4 -(2-aminobencil)piperazina (punto de fusión: 215 a 220°C);
- 5 N_1 -bencil- N_4 -(2-aminobencil)piperazina (punto de fusión: 92 a 93°C); N_1 -(morfolinocarbonilmetil)- N_4 -(2-aminobencil) piperazina (punto de fusión: 158 a 160°C); maleato de N_1 -(β -hidroxietil)- N_4 -(2-aminobencil) piperazina (punto de fusión: 152 a 153°C); N_1 -cinamil- N_4 -(2-amino-
- 10 bencil) piperazina (punto de fusión: 185 a 187°C); N_1 -isopropil- N_4 -(2-aminobencil)-piperazina, sustancia aceitosa, RMN (en $CDCl_3$), partes por millón: 1,03(6H, doblete, $J=7$), 2,50(8H, singulete), 2,88(1H, doblete, $J=7$), 3,46(2H, singulete), 6,4 a 7,2 (4H, multiplete); N_1 -(morfolinometilcarbonil)- N_4 -(2-aminobencil)piperazina, sustancia aceitosa, RMN (en $CDCl_3$), partes por millón: 2,3 a 2,8 (8H, multiplete), 3,20(2H, singulete), 3,43(2H, singulete), 3,4 a 3,9(8H, multiplete), 5,0(2H), 6,4 a 7,2(4H, multiplete); N_1 -(mercaptometilcarbonil)- N_4 -(2-
- 15 aminobencil)piperazina, amorfa, RMN (en $CDCl_3$), partes por millón: 2,1 a 2,7(4H, multiplete), 3,3 a 3,9(4H, multiplete), 3,43(2H, singulete), 3,50(2H, singulete), 6,5 a 7,4(4H, multiplete); N_1 -(aminocarbonilmetil)- N_4 -(2-aminobencil)piperazina (punto de fusión: 131 a 132°C);
- 20 N_1 -(dietilaminocarbonilmetil)- N_4 -(2-aminobencil)piperazina (punto de fusión: 91 a 92°C); N_1 -(piperidinocarbonil
- 25

metil)-N₄-(2-aminobencil)piperazina (punto de fusión: 140 a 141°C); N₁-(N-isopropilaminocarbonilmetil)-N₄-(2-aminobencil)piperazina (punto de fusión: 148 a 149°C); clorhidrato de N₁-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonilmetil)-N₄-(2-aminobencil)piperazina (punto de fusión: 164 a 165°C); N₁-aminocarbonil-N₄-(2-aminobencil)-piperazina (punto de fusión: 175 a 177°C); N₁-(morfolinocarboniletíl)-N₄-(2-aminobencil)piperazina (punto de fusión: 65 a 67°C).

10

Ejemplo de Referencia 2

(1) Producción de N₁-(morfolinocarbonilmetil)-N₄-(2-monobenzoilaminobencil)piperazina

15

A una solución de 0,1 partes de N₁-(morfolinocarbonilmetil)-N₄-(2-aminobencil)piperazina en 3 partes en volumen de piridina se añaden 0,062 partes de cloruro de benzoílo, y la mezcla se mantiene en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Después de ello se destila la piridina a presión reducida, y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice. La fracción eluida con acetato de etilo da N₁-(morfolinocarbonilmetil)-N₄-(2-monobenzoilaminobencil)piperazina como una sustancia aceitosa. Espectro RMN (en CDCl₃), partes por millón: 2,40(4H, singulete), 2,80 (4H, singulete), 3,03, 3,18(cada 1H, singulete ancho), 3,53(2H, singulete), 3,60(8H, singulete ancho), 6,8 a 8,3(9H, multiplete).

25

13.11.75

(2) De una manera similar a la del Ejemplo (1) anterior, se producen los compuestos siguientes a partir de los derivados de 2-aminobencil piperazina correspondientes y el agente de acilación:

- 5 N_1 -(morfolinocarbonilmetil)- N_4 -(2-diacetilamino bencil)piperazina, sustancia aceitosa, RMN (en $CDCl_3$), partes por millón: 2,26(6H, singulete), 2,40(4H, singulete), 2,80(4H, singulete), 3,13, 3,23(cada 1H, singulete ancho), 3,60(8H, singulete), 6,8 a 7,5(4H, multiplete);
- 10 N_1 -acetil- N_4 -(2-diacetilaminobencil)piperazina, sustancia aceitosa, RMN (en $CDCl_3$), partes por millón: 2,03(3H, singulete), 2,26(6H, singulete), 2,40(4H, multiplete), 3,46 (2H, multiplete), 3,23(2H, singulete), 6,7 a 7,4(4H, singulete); N_1 -benzoil- N_4 -(2-monobenzoilaminobencil)-piperazina, sustancia aceitosa, RMN (en $CDCl_3$), partes por millón: 2,2 a 2,6(4H, multiplete), 3,3 a 3,8(4H, multiplete), 3,41(2H, singulete), 6,8 a 8,4(14H, multiplete).

Ejemplo 1

20

Clorhidrato de N_1 -metil- N_4 -(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina

25 En 10 partes en volumen de ácido acético se disuelven 0,810 partes de N_1 -metil- N_4 -(2-aminobencil)pi

perazina y, con agitación vigorosa, se añaden 0,320 partes de bromo a la temperatura ambiente. Después de 30 minutos de reacción, se destila el disolvente a presión reducida y se alcaliniza el residuo con amoníaco acuoso concentrado, extrayéndose a continuación con cloroformo. La capa clorofórmica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se separa el cloroformo por destilación. La sustancia aceitosa residual se trata con ácido clorhídrico etanólico al 18% y el producto cristalino resultante se recristaliza en metanol para dar clorhidrato de N₁-metil-N₄-(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina en forma de cristales amarillo pálido que funden a 182-185°C.

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₇N₃Br₂.HCl.H₂O : C, 34,51;

H, 4,82; N,10,06

Encontrado: C, 34,42; H,

5,31; N, 9,75

Ejemplo 2

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtienen los compuestos siguientes a partir de los derivados correspondientes de aminobencilpiperazina:

25

13.11.75

	Compuesto de partida	Producto	Punto de fusión (°C)
5	2-1 N ₁ -hidro-N ₄ -(2-aminobencil)pipe-razina	Clorhidrato de N ₁ -hidro-N ₄ -(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina	194 a 196
10	2-2 Clorhidrato de N ₁ -n-propil-N ₄ -(2-aminobencil)piperazina	Clorhidrato de N ₁ -n-propil-N ₄ -(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina	167 a 169
15	2-3 N ₁ -bencil-N ₄ -(2-aminobencil)pipe-razina	Clorhidrato de N ₁ -bencil-N ₄ -(2-amino-3,5-dibromobencil)pipe-razina	215 a 220
20	2-4 N ₁ -[(morfolinocar-bonil)metil]-N ₄ -(2-aminobencil)pi-perazina	Bromhidrato de N ₁ -[(morfolino-carbonil)metil]-N ₄ -(2-amino-3,5-dibromoben-cil)piperazina	201 a 204
25	2-5 N ₁ -(β -hidroxi-etil)-N ₄ -(2-ami-nobencil)piperazi-na	Clorhidrato de N ₁ -(β -hidroxi-etil)-N ₄ -(2-ami-no-3,5-dibromo-bencil)piperazi-na	148 a 150

(continúa)

	Compuesto de partida	Producto	Punto de fusión (°C)
5	2-6 N ₁ -cinamil-N ₄ -(2-aminobencil)-piperazina	Clorhidrato de N ₁ -cinamil-N ₄ -(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina	208 a 210 (descomposición)
10	2-7 N ₁ -isopropil-N ₄ -(2-aminobencil)-piperazina	Clorhidrato de N ₁ -isopropil-N ₄ -(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina	205 a 209
15	2-8 N ₁ -(morfolino metilcarbonil)-N ₄ -(2-aminobencil)piperazina	Clorhidrato de N ₁ -(morfolino metil)carbonil-N ₄ -(2-amino-3,5-dibromobencil)-piperazina	224 a 227
20	2-9 N ₁ -(mercaptoacetil)-N ₄ -(2-aminobencil)piperazina	Clorhidrato de N ₁ -mercaptoacetil-N ₄ -(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina	182 a 186 (descomposición)
25	2-10 N ₁ -(aminocarbonilmetil)-N ₄ -(2-aminobencil)piperazina	Bromhidrato de N ₁ -(aminocarbonilmetil)-N ₄ -(2-amino-3,5-dibromobencil)-piperazina	277 a 279

	Compuesto de partida	Producto	Punto de fusión (°C)
5	2-11 N_1 -(dietilamino carbonilmetil)- $-N_4$ -(2-aminobencil)piperazina	Bromhidrato de N_1 -(dietilamino carbonilmetil)- $-N_4$ -(2-amino-3,5-dibromobencil)-piperazina	175 a 177 (descomposición)
10	2-12 N_1 -(piperidino carbonilmetil)- N_4 -(2-aminobencil)piperazina	Clorhidrato de N_1 -(piperidino carbonilmetil)- $-N_4$ -(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina	162 a 164
15	2-13 N_1 -(isopropilaminocarbonilmetil)- $-N_4$ -(2-aminobencil)piperazina	Bromhidrato de N_1 -(isopropilaminocarbonilmetil)- $-N_4$ -(2-amino-3,5-dibromobencil)-piperazina	155 a 157 (descomposición)
20	2-14 N_1 -(N-metil-N-ciclohexilamino carbonilmetil)- $-N_4$ -(2-aminobencil)piperazina	Clorhidrato de N_1 -(N-metil-N-ciclohexilamino carbonilmetil)- $-N_4$ -(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina	155 a 159 (descomposición)
25	2-15 N_1 -aminocarbonil- N_4 -(2-aminobencil)piperazina	Clorhidrato de N_1 -aminocarbonil- N_4 -(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina	165 a 168 (descomposición)
			(continúa)

	Compuesto de partida	Producto	Punto de fusión (°C)
5	2-16 N ₁ -(morfolinocar bonilmetil)-N ₄ - -(2-diacetilamino bencil)piperazi- na	Clorhidrato de N ₁ - -(morfolinocar- bonilmetil)-N ₄ - -(2-diacetilami no-3,5-dibromo- bencil)-piperazi na	163 a 165
10	2-17 N ₁ -(morfolinocar bonilmetil)-N ₄ - -(2-monobenzoil aminobencil)-pi perazina	Clorhidrato de N ₁ -(morfolinocar bonilmetil)-N ₄ - (2-monobenzoil amino-3,5-dibro mobencil)-piper azina	162 a 164
15	2-18 N ₁ -acetil-N ₄ -(2- -diacetilamino- bencil)piperazi na	Clorhidrato de N ₁ -acetil-N ₄ - -(2-diacetil- amino-3,5-dibro mobencil)piper azina	140 a 143
20	2-19 N ₁ -benzoil-N ₄ - (2-benzoilamino bencil)piperazi na	Clorhidrato de N ₁ -benzoil-N ₄ - -(2-monobenzoil amino-3,5-dibro mobencil)piper- azina	153 a 155
25			

Ejemplo 4

(1) Una mezcla de 0,56 partes de alcohol 2-amino-3,5-dibromobencílico, 1,0 partes de N-metil piperazina y 2 partes de ácido propiónico se calienta a 140°C durante 8 horas, con agitación. Después se separa por destilación el ácido propiónico a presión reducida. El residuo se extrae con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente da un residuo aceitoso. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con acetato de etilo se tratan con ácido clorhídrico etanólico. Este procedimiento da clorhidrato de N₁-metil-N₄-(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina, que funde entre 182 y 185°C.

(2) De una manera similar a la del Ejemplo (1) anterior, se producen los compuestos siguientes, a partir de los derivados de piperazina correspondientes:

Clorhidrato de N₁-(β-hidroxietil)-N₄-(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina, que funde entre 148 y 150°C; clorhidrato de N₁-n-propil-N₄-(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina, que funde a 167-169°C; clorhidrato de N₁-isopropil-N₄-(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina, que funde a 205-209°C; clorhidrato de N₁-bencil-N₄-(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina, que funde a 215-220°C.

Ejemplo 5

(1) A una solución de 0,423 partes de N₁-(morfolinocar

bonilmetil)-N₄-(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina en 4 partes en volumen de piridina se añaden 0,25 partes de cloruro de benzoílo, y la mezcla se deja en reposo durante una noche a la temperatura ambiente. Se se para por destilación el disolvente, y se cromatografía el residuo sobre alúmina. Las fracciones eluidas con acetato de etilo dan una sustancia aceitosa. La sustan cia aceitosa resultante se trata con ácido clorhídrico etanólico, y al producto resultante se añade éter iso propílico para dar clorhidrato de N₁-morfolinocarbonil metil-N₄-(2-monobenzoilamino-3,5-dibromobencil)pipera zina que funde a 162-164°C.

(2) De una manera similar a la del Ejemplo (1) anterior, se produce el compuesto siguiente a partir del agente de acilación correspondiente:

Clorhidrato de N₁-acetil-N₄-(2-diacetilamino-3,5-dibromobencil)piperidina, que funde a 140-143°C.

Ejemplo 6

(1) A una solución de 0,35 partes de N₁-hidro-N₄-(2-amino-3,5-dibromobencil)piperazina en 5 partes en volumen de dimetilformamida se añaden 0,2 partes de trietilamina y 0,149 partes de cloruro de morfolinocarbonilmetilo, y la mezcla se calienta a 100°C durante 2 horas. Se separa por destilación el disolvente a presión reducida, y se ex

trae el residuo con cloroformo. La capa clorofórmica se
seca sobre sulfato de sodio. Se destila el cloroformo y
se trata el residuo con ácido bromhídrico etanólico para
dar el bromhidrato de N_1 -(morfolinocarbonilmetil)- N_4 -(2-
5 -amino-3,5-dibromobencil)piperazina, que funde a 201-
-204°C.

(2) De una manera similar a la del Ejemplo (1) anterior,
se producen los compuestos siguientes a partir de los de-
rivados de piperazina y haluros correspondientes:

10 Clorhidrato de N_1 -metil- N_4 -(2-amino-3,5-dibromoben-
cil)piperazina, que funde a 182-185°C;

clorhidrato de N_1 -(β -hidroxietil)- N_4 -(2-amino-3,5-
-dibromobencil)piperazina, que funde a 148-150°C;

15 clorhidrato de N_1 -isopropil- N_4 -(2-amino-3,5-dibromo
bencil)piperazina, que funde a 205-209°C;

clorhidrato de N_1 -n-propil- N_4 -(2-amino-3,5-dibromo
bencil)piperazina, que funde a 167-169°C;

clorhidrato de N_1 -[(morfolinometil)carbonil]- N_4 -(2-
-amino-3,5-dibromobencil)piperazina, que funde a 224-227°C.

20 La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en Japón, el 19 de Noviembre de 1974, bajo el N°
133281/74, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

REIVINDICACIONES

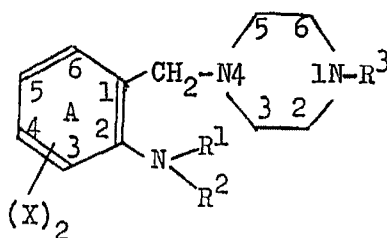
5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para obtener nuevos derivados de N-bencilpiperazina de la fórmula general

15



20

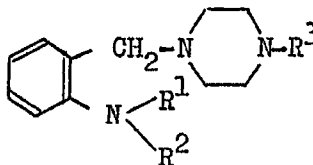
en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo carbamóilo, un grupo acilo que está insustituido o sustituido por mercapto o morfolino, o un grupo alcoholilo que está insustituido o sustituido por hidroxilo, arilo o aminocarbonilo

25

representado por la fórmula $\begin{matrix} & R^4 \\ & \diagdown \\ -C-N & \\ & \diagup \\ & R^5 \\ & \parallel \\ & O \end{matrix}$ en la que cada

uno de R^4 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alco-
 hilo inferior que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un
 grupo ciclohexilo, o bien R^4 y R^5 forman un anillo mor-
 folino o piperidino junto con el átomo de nitrógeno ad-
 yacente a los mismos, y X representa un átomo de halóge-
 5 no, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la
 fórmula general

10



15 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados que
 se han definido arriba, con un agente de halogenación.

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
 dicación 1ª, en el que el compuesto es tal que tiene los
 átomos de halógeno en las posiciones 3 y 5 del anillo A.

3ª.- Un procedimiento para obtener nuevos de-
 rivados de N-bencilpiperazina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
 tecede y para los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de treinta y dos hojas es-

critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 NOV. 1975

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Favor



5

10

15

20

25

13.11.75

EBL. -