

- PATENTE DE INVENCION -

que por veinte años para España, se solicita a favor de la firma: KNOLL, AG., de nacionalidad alemana, residente en LUDWIGSHAFEN/RHEIM (Rep. Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ALQUILENDIOXIPERACINA".

-Memoria Descriptiva-

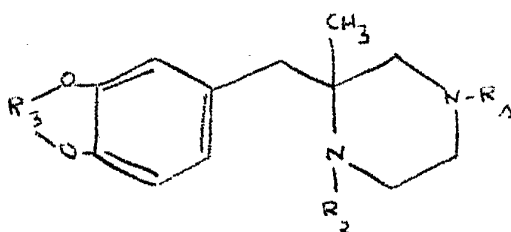
La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de nuevos derivados de alquilendioxiiperacina, así como a procedimientos para su producción y a medicamentos que contienen estos compuestos.

5 Es conocido que gravísimos trastornos ventriculares del ritmo cardíaco y enfermedades cardíacas coronarias - ocurren a menudo en estrecha relación temporal o casualmente está ligados entre sí [compárese: F. Nager et al. Schweiz. med. Wschr. 102, 1836 - 1851 (1972)]. Los medicamentos disponibles para el tratamiento de tales cuadros clínicos tienen-

10

efecto ya sea tan solo contra arritmias cardiacas (p.ej. Lidocain) o sea tan solo en el caso de enfermedades coronarias (p.ej. nitroglicerina).

5 Constituyen el objeto de la invención derivados de alquilendioxipiperacina de la fórmula general.



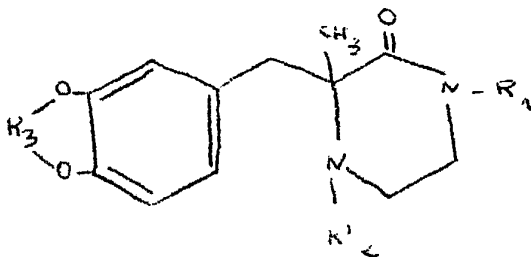
en la cual

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical difenilmetilo en cuyos grupos fenilo un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por un átomo de halógeno,

10 R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarburo con 1 a 5 átomos de carbono que puede estar substituido por un radical amino o un grupo hidroxil, y

R<sub>3</sub> significa un grupo metileno o etileno, así como sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables. constituye el objeto de la invención además un procedimiento para la producción de derivados de alquilendioxipiperacina de la fórmula general I, así como de sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables, el cual consiste en que

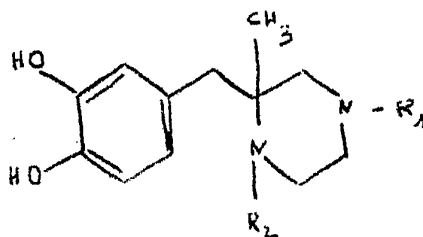
a) compuestos de la fórmula general.



20 en la cual R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los mismos significados arriba indi

cados y  $R'_2$  representa lo mismo que  $R_2$  o un grupo bencilo o acilo, son reducidos con un compuesto metálico orgánico y - si  $R'_2$  representa un grupo bencilo, éste es removido por hidrogenación, o

5 b) compuestos de la fórmula general



en la cual  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con un dihalogenuro de alquileo y si en los compuestos así obtenidos  $R_1$  y/o  $R_2$  son átomos de hidrógeno, se introducen eventualmente los substituyentes en el ni-  
10 trógeno, y en el caso deseado las sustancias obtenidas se transforman en sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

Finalmente la invención se refiere todavía a medicamentos que contienen compuestos de la fórmula general y o-  
15 sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables. Como ácidos fisiológicamente tolerables entran a consideración, entre otros, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, malónico, succínico, cítrico, tartárico, láctico, diamidosulfónico.

20 La reducción de los derivados de piperacina a las correspondientes piperacinas pueden ser realizada con hidruros complejos, tales como por ejemplo hidruro de litio-aluminio o hidruro de dibutilaluminio en éteres, preferi-  
blemente éter dietílico o diisopropílico, o éteres cíclicos,  
25 tales como tetrahidrofurano o dioxano. Es recomendable traha

jar a temperaturas elevadas, preferiblemente a los puntos de ebullición de los disolventes empleados.

La alquilación del sistema de anillo de piperacina con halogenuros de difenilmetilo substituidos o no substituidos ocurre específicamente en el nitrógeno en la posición 1. Como halogenuros encuentran aplicación preferiblemente los bromuros y cloruros, y como disolventes preferiblemente hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, o cetonas de bajo punto de ebullición, tales como acetona, metiletilcetona, diisobutilcetona. Apropriadas son también, por ejemplo dimetilformamida y triamida de ácido hexametilfosfórico; las temperaturas están preferiblemente entre 25 y 132°C. Es recomendable la adición de agentes condensadores básicos, tales como bases orgánicas terciarias o carbonatos de álcali, tales como carbonato de potasio o de sodio.

Una alquilación en el átomo de nitrógeno en la posición 4, puede proceder en forma análoga. En el caso de emplearse cloruros o bromuros alquílicos, sin embargo, es recomendable la adición de yoduro de sodio o de potasio y la aplicación de una pequeña sobrepresión de aproximadamente 1,5 a 10 atmósferas de presión relativa.

Además existe la posibilidad de acilar el sistema de anillo de piperacina en el átomo de nitrógeno en la posición 4 con halogenuros de acilo, anhídridos o ésteres y de reducir los productos de acilación en éteres alifáticos o tetrahidrofurano mediante hidruros complejos a los correspondientes derivados alquílicos.

Un grupo metilo puede ser llevado también al átomo de nitrógeno en la posición 4, haciéndose reaccionar las piperacinas en disolventes apropiados, tales como por ejemplo-

hidrocarburos aromáticos o hidrocarburos halogenados, en presencia de una base, preferiblemente trietilamina, con un éster de ácido halogenofórmico a temperaturas bajas. El producto de acilación así obtenido puede ser reducido muy fácilmente en forma conocida con hidruros complejos.

La reacción con los agentes de acilación también puede ser efectuada ya con las piperacinas. En la reducción del grupo CO en la posición 2, el radical carbalcoxi en la posición 4 es reducido también y transformado en un grupo alquilo.

Los derivados de piperacina además pueden ser hidroalquilados con óxidos de alquileo en el átomo de nitrógeno en la posición 4. Como disolventes sirven mezclas de alcoholes de bajo punto de ebullición y de hidrocarburos aromáticos, preferiblemente metanol y benceno, en la proporción de 2 : 1. La reacción es llevada a cabo convenientemente a una temperatura de 25 a 80°C y a una presión de 3 a 5 atmósferas.

En estas reacciones en el átomo de nitrógeno 4, el átomo de nitrógeno 1 debe estar ya sea sustituido por el radical  $R_1$  o sea protegido por un grupo protector que más tarde vuelve a ser desdoblado, porque de otra manera en el átomo de nitrógeno 1 ocurriría la misma reacción que en el átomo de nitrógeno 4.

La reacción de los compuestos de 3,4-dihidroxibencilo a formar los compuestos correspondientes del alquilendioxi bencilo, es llevada a cabo en disolventes apróticos, tales como dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico y sulfolán.

(1-dioxido tiociclopentano). Particularmente apropiado es sulfóxido de dimetilo. Como agentes de alquilación entran en con

sideración hidrocarburos halogenados, tales como 1,2-dihalogeno-  
etano y dihalogenometanos. Es recomendable trabajar en  
presencia de agentes condensadores básicos, tales como hidró-  
xidos y carbonatos de álcali. Una adición de polvo de cobre  
5 es ventajosa. Las temperaturas de reacción están aproximada-  
mente entre 40 y 150°C.

La misma reacción puede ser realizada también me-  
diante transferencia de fase con catálisis, en hidrocarburos  
aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, o éteres -  
10 cíclicos, tales como tetrahydrofurano y dioxano. Como catali-  
zadores son apropiados halogenuros de alquilamonio cuaternarios  
con cadenas largas de alquilo. La reacción es llevada a cabo  
a temperaturas de aproximadamente 20 a 100°C/preferiblemente  
con dibromometano o 1,2-dibromoetano en presencia de agentes  
15 condensadores básicos, tales como hidróxidos de álcali.

Los nuevos compuestos tienen una buena eficacia an-  
tiarrítmica. Además antagonizan ya con bajas dosis los efec-  
tos constrictores de iones de calcio en el músculo vascular-  
arterial. Por esto, se prestan particularmente bien para el  
20 tratamiento de enfermedades cardíacas coronarias y de los -  
trastornos del ritmo cardíaco ligados con ellas.

Los nuevos compuestos inhiben además los efectos -  
vasoconstrictores de numerosas aminas biógenas y de otros agen-  
tes vasoconstrictores, de modo que entran en consideración -  
25 para el tratamiento de enfermedades vasculares, tales como -  
por ejemplo hipertensión sanguínea, trastornos de la circula-  
ción sanguínea periférica y cerebral.

Los nuevos compuestos inhiben - como lo demuestra-  
la siguiente tabla - los efectos vasoconstrictores de numero-  
30 sas aminas biógenas y de otros agentes vasoconstrictores.

Tabla - 1

Substancia	dosís (M)	A		B	C
		histamina	adrenalina	calcio	serotonina
I	$10^{-7}$	- 41%	- 83%	- 30%	- 40%
5 II	$10^{-7}$	- 27%	- 58%	- 26%	- 27%
III	$10^{-7}$	- 43%	- 56%	- 16%	- 6%
IV	$10^{-7}$	- 12%	- 65%	- 20%	- 50%
Vincamin	$10^{-6}$	- 5%	+ 6%	+ 3%	0%
Piribedil	$10^{-6}$	- 4%	+ 9%	- 2%	+ 4%
10 Pentoxifyllin	$10^{-6}$	- 1%	- 5%	- 2%	+ 3%
I	= (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-metilpiperacina				
II	= (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-4-metilpiperacina				
15 III	= (L)-1-(p,p'-difluorfenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-dioxi-bencil)-4-metilpiperacina				
IV	= (L)-1-(p-fluorfenil9fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-4-metilpiperacina				

En la tabla 1, bajo A está indicado el grado a que le reducción de flujo provocada por histamina ( $1,5 \cdot 10^{-6}$  M), respectivamente por adrenalina ( $3 \cdot 10^{-8}$  M), en una oreja perfundida de un conejo, es inhibida por la dosis indicada [Método apoyado en:

Aust. J. expd. Biol.med. Sci 46, 739 (1968)]. La columna B muestra a que medida es inhibida la contracción provocada por una solución de cloruro de calcio de  $5 \cdot 10^{-4}$  M en la tira vascular empobrecida por calcio y despolarizada por potasio (aorta de rata) [Método en apoyo del Brit. J. Pharm 36, 549 (1969)]. En la tabla bajo C están contenidos los correspondientes valores para el antagonismo con serotina que fué-

medido en la tira vascular en solución de Krebs-Henseleit. Los valores indican el grado a que es inhibida por las sustancias de ensayos la contracción provocada por serotonina de  $10^{-6}$  M.

5 Los nuevos compuestos tienen además una buena eficacia antiarrítmica, como puede demostrarse por determinación del periodo refractario funcional en la aurícula izquierda aislada de un cobayo, con el método de Goric [compárese: J. Pharm. Exp. Ther. 148, 100 (1965)]. La tabla 2 muestra los  
10 datos así obtenidos. RP significa la prolongación del periodo refractario en %

T a b l a - 2

Substancia	dosis (M)	RP
I	$10^{-5}$	47
15 II	$10^{-5}$	49
III	$10^{-5}$	28
IV	$10^{-5}$	55
Vincamin	$10^{-5}$	21
Piribedil	$10^{-5}$	4
20 Pentoxyfyllin	$10^{-5}$	0

I - IV, véase Tabla 1.

Los nuevos compuestos, por ésto, se prestan bien para el tratamiento de enfermedades vasculares, tales como trastornos de la circulación sanguínea periférica y cerebral. Además pueden ser aplicados, gracias a sus propiedades antagonistas al calcio y prolongadoras del periodo refractario, para  
25 el tratamiento de enfermedades cardíacas coronarias y de los trastornos del ritmo cardíaco ligados a ellas.

Los nuevos compuestos y sus sales deben ser administrados oral y parenteralmente. La dosis diaria es de aproxima  
30

damente 0,1 a 3,0 mg/kg en el caso de la aplicación intravenosa o intramuscular, y de aproximadamente 0,5 a 10 mg/kg en el caso de la administración oral. Para la aplicación son apropiadas las conocidas formas de preparación galénicas, tales como pastillas, grageas, cápsulas y soluciones.

Producción de las sustancias de partida:

A

Por reacción de éster metílico de 3,4-dihidroxifenil- $\alpha$ -alanina con bromuro de bencilo en metiletilcetona con reflujo, se obtiene el éster metílico de N-bencil-3,4-(dibenciloxifenil)- $\alpha$ -alanina (p.f.<sub>HCl</sub> = 170°C), que en forma con una solución acuosa de formaldehído y cianuro potásico el éster metílico de N-bencil-N-cianometil-3,4-dibenciloxifenil- $\alpha$ -alanina (p.f. = 107°C). De éste, por hidrogenación con H<sub>2</sub>/níquel de Raney bajo presión, se obtiene la 3-metil-3-(3,4-dibenciloxifenil)-4-bencilpiperacina-(2) (p.f. = 155°C), de la cual con ácido bromohídrico concentrado a la temperatura ambiente se obtiene el hidrobromuro de 3-metil-3-(3,4-dihidroxibencil)-4-bencilpiperacina-(2) (p.f. = 161-163°C). Si este compuesto se hace reaccionar con 1,2-dicloroetano y carbonato de potasio en presencia de polvo de cobre en sulfóxido de dimetilo, se obtiene la 3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-bencilpiperacina-(2) (Aa), P.f. = 196°C.

Análogamente se obtienen:

AaD) (D)-3-metil-3-(4-etilendioxibencil)-4-bencilpiperacina-(2), después de la extracción con cloroformo.  
p.f. = 114°C (isopropanol)

$[\alpha]_D^{20} = -33,6^{\circ}$  (c = 1, metanol)

AaL) (L)-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-bencilpiperacina-(2), después de la extracción con cloroformo

p.f. = 115°C (isopropanol)

$[\alpha]_D^{20} = + 24^{\circ}$  (c = 1, metanol)

Ab) 3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-bencilpiperacina -  
(2)

5 p.f. = 167-169°C (isopropanol)

AbD) (D)-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-bencilpiperaci-  
nona-(2), despues de la extracción con cloroformo

p.f. = 133-135°C (isopropanol)

$[\alpha]_D^{20} = - 44^{\circ}$  (c = 1, metanol)

10 AbL) (L)-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-bencilpiperaci-  
nona-(2), despues de la extracción con cloroformo

p.f. = 133-135°C (isopropanol)

$[\alpha]_D^{20} = + 44,1^{\circ}$  (c = 1, metanol)

B

15 A partir de los compuestos obtenidos según A, por -  
hidrogenación en presencia de paladio como catalizador en áci-  
do acético glacial, pueden prepararse los siguientes compues-  
tos:

Ba) 3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-piperacina-(2)

20 p.f. = 139-141°C (isopropanol)

BaD) (D)-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-piperacina-(2)-

p.f. = 81-83°C (metanol)

$[\alpha]_D^{20} = + 27,8^{\circ}$  (c = 1, metanol)

BaL) (L)-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-piperacina-(2)-

25 p.f. = 81-83°C (metanol)

$[\alpha]_D^{20} = - 28^{\circ}$  (c = 1, metanol)

Bb) 3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-piperacina-(2)

p.f. = 125°C (éter diisopropílico)

BbD) (D)-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-piperacina-(2)

30 p.f. = 112-114°C (éter dietílico)

$$[\alpha]_D^{20} = + 41,2^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

BbL) (L)-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-piperacina-(2)

p.f. = 112-114°C (éster dietílico)

$$[\alpha]_D^{20} = - 41,4^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

5

C

A partir de los compuestos indicados en B, por alquilación con yoduro de alquilo en acetona y en presencia de carbonato de potasio, se obtienen los correspondientes derivados 4-alquílicos:

10 Ca) 3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina -  
(2)

p.f. = 134-136°C (isopropanol)

CaD) (D)-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina-(2)

15

p.f.  $\frac{\text{HCl}}$  = 224°C (isopropanol)

$$[\alpha]_D^{20} = + 15,5^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

CaL) (L)-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina  
(2)

p.f.  $\frac{\text{HCl}}$  = 222°C (isopropanol)

20

$$[\alpha]_D^{20} = 15,8^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

Ch)-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina-(2)

p.f. = 144°C (éster diisopropílico)

CnD) (D)-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina  
(2)

25

p.f. = 101°C (éster diisopropílico)

$$[\alpha]_D^{20} = + , 48,5^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

CbL) (L)-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina -  
na (2)

p.f. = 100°C (éster diisopropílico)

30

$$[\alpha]_D^{20} = - 48,0^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

D

A partir de los derivados 3,4-alquilendio**xi**bencilicos de 3-metilpiperacina**na**-(2), por reacción con halogenuros de acilo, se obtienen los correspondientes compuestos 4-acílicos que, por tratamiento con hidruro de sodio en dimetilformamida y luego con bromuro de difenilmetilo eventualmente sustituido por átomos de halógeno, pueden ser transformados en los correspondientes compuestos de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-alquilendio**xi**bencil)-4-acilpiperacina**na**-(2). Estos compuestos pueden ser empleados ulteriormente sin purificación

10

E

A partir de 3-metil-3-(3,4-etilendio**xi**bencil)-4-metilpiperacina**na**-(2) (Cb), por reacción con hidruro de sodio en dimetilformamida y por adición de cloruro de p-fluorfenilfenilmetilo, se obtiene la 1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilendio**xi**bencil)-4-metilpiperacina**na**-(2) (Ea); p.f. = 130°C (éter diisopropílico).

15

F

A partir de 3-metil-3-(3,4-etilendio**xi**bencil)-piperacina**na**-(2), por reacción con hidruro de sodio en dimetilformamida y por subsiguiente reacción con bromuro de difenilmetilo se obtiene la 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendio**xi**bencil)-piperacina**na**-(2) (Fa).

20

G

A partir de (D)-3-metil-3-(3,4-dihidroxibencil)-4-bencilpiperacina**na**-(2) (cómparese A), por reacción con bromuro de bencilo en acetona y en presencia de carbonato de potasio, se obtiene la (D)-3-metil-3-(3,4-dibencil**oxi**bencil)-4-bencilpiperacina**na**-(2). Si este compuesto se hace reaccionar con hidruro de sodio y subsiguientemente con bromuro de difenilmetilo en dimetilformamida, entonces se forma la (D)-

30

1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dibenciloxibencil)-4-bencilpiperacina-(2) de la cual pueden desdoblarse los grupos bencilo por hidrogenación con paladio/hidrógeno. Del compuesto-dihidroxibencilico así obtenido, por reacción con cloruro de acetilo en ácido acético glacial/HCl, se obtiene la (D)-1-fenilmetil-3-metil-3-(3,4-diacetoxibencil)-piperacina-(2). Si se trata este compuesto con yoduro de metilo y subsiguientemente con hidruro de litio-aluminio, entonces se forma la (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-dihidroxibencil)-4-metilpiperacina (Ga)

p.f. HCl = 176-178°C (etanol)

$[\alpha]_{D}^{20} = +11,2^{\circ}$   
334 nm

Análogamente se obtiene el correspondiente compues

to (L),

15 p.f. HCl = 175-177°C (etanol)

$[\alpha]_{D}^{20} = -11,2^{\circ}$   
334 nm

Ejemplo 1-

20,8 g de 3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-bencil-piperacina-(2) (Aa) son suspendidos en 150 ml de tetrahidrofurano seco y bajo agitación dentro de una hora son instalados en una suspensión en ebullición de 6,8 g de hidruro de litio-aluminio en 400 ml de tetrahidrofurano y son mantenidos durante otras 5 horas a la temperatura de ebullición. Después de una adición cuidadosa de agua, se filtra y se concentra el filtrado por evaporación. Se obtienen 18,2 g (91,5%) de 3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperacina como residuo aceitoso que se cristaliza después de un reposo prolongado (p.f. = 128-130°C).

18 g de este compuesto son disueltos en 150 ml de ácido acético glacial, mezclados con 2 g de paladio al 10% -

sobre carbón e hidrógenados a la temperatura ambiente. El catalizador es removido por filtración y el filtrado es concentrado por evaporación en vacío hasta la sequedad. El residuo es recogido en 150 ml de cloroformo y alcalinizado fuertemente con una solución al 20% de hidróxido de amonio. La fase orgánica es extraída tres veces, cada vez con 40 ml de agua y el disolvente es eliminado por destilación en vacío. El residuo es recogido en tolueno y la solución vuelve a ser concentrada hasta la sequedad, para remover el agua azeotrópicamente. El aceite que queda, es destilado en alto vacío. Se obtienen 11,6 g (88,2%) de 3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperacina (1a);

P.e. = 156-158°C/0,01 mm. Hg.

Análogamente se obtienen:

15 1aD) (D)-3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperacina

p.e. = 158-160°C/0,02 mm Hg

$[\alpha]_D^{20} = + 12,6^{\circ}$  (c = 1, metanol)

1aL) (L)-3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperacina

p.e. = 171-173°C/0,1 mm Hg

20  $[\alpha]_D^{20} = - 12,6^{\circ}$  (c = 1, metanol)

1b) 3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-piperacina

p.e. = 128-130°C/0,005 mm Hg

1bD) (D)-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-piperacina

p.e. = 148-151°C/0,05 mm Hg

25  $[\alpha]_D^{20} = + 15,5^{\circ}$  (c = 1, metanol)

1bL) (L)-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-piperacina

p.e. = 153-155°C/0,05 mm Hg

$[\alpha]_D^{20} = - 15,3^{\circ}$  (c = 1, metanol)

Ejemplo 2

30

En una suspensión en ebullición de 6 g de hidruro -

de litioaluminio en 200 ml de tetrahidrofurano seco, se instala bajo agitación dentro de una hora de una solución de -  
14 g de 3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina-  
nona-(2) (Ca) en 50 ml de tetrahidrofurano. Se mantiene la -  
5 mezcla todavía durante otras 3 horas a la temperatura de ebullición. Después de una adición cuidadosa de agua y de una -  
filtración, se concentra la solución por evaporación en va-  
cío hasta la sequedad. El aceite que queda, es destilado en -  
alto vacío. Se obtienen 11,3 g (85,6%) de 3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina (2a);  
10 p.e. = 143-145°C/0,01 mm Hg, p.f. = 79°C.

Análogamente se obtienen:

2aD) (D)-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina  
na

15 P.e. = 148-150°C/0,01 mm Hg

$[\alpha]_D^{20} = -20,3^{\circ}$  (c = 1, metanol)

2aL) (L)-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina  
na

p.e. = 148-150°C/0,01 mm Hg

20  $[\alpha]_D^{20} = +20,5^{\circ}$  (c = 1, metanol)

2b) 3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina

p.e. = 180°C/0,01 mm Hg

2bD) (D)-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina

p.e. = 163 - 166°C/0,01 mm Hg

25  $[\alpha]_D^{20} = -22,6^{\circ}$  (c = 1, metanol)

2bL) (L)-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina

p.e. = 163 - 166°C/0,01 mm Hg

$[\alpha]_D^{20} = +22,8^{\circ}$  (c = 1, metanol)

E j e m p l o 3

30 12,4 g de 3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-piperacina

cina (1a) son disueltos en 200 ml de acetona seca, mezclados con 20,7g de carbonato de potasio y 4,8 g de bromuro de difenilmetilo y calentados durante 4 horas bajo agitación y con reflujo. Las sales inorgánicas son recogidas por filtración a succión y el filtrado es concentrado por evaporación en vacío hasta la sequedad. El residuo es recogido en 300 ml de éter dietílico y lavado con agua, hasta que el agua de la var deje de contener halógeno.

Después de la deshidratación con sulfato de magnesio, se introduce ácido clorhídrico gaseoso en la fase orgánica. El hidrocloreuro precipitado es recogido por succión, y lavado con un poco de éter. Subsiguientemente es suspendido en un poco de agua, es mezclado con una solución al 20% de hidróxido de amonio hasta la reacción alcalina y es extraído tres veces con 50 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas son secadas con sulfato de magnesio y concentradas hasta la sequedad. Se obtienen 19 g (91,6%) de 1-(difenilmetil-3-metil-(3,4-etilendioxi)benzil)-piperacina (3a);

p.f. = 144°C (éster diisopropílico).

análogamente se obtienen:

3aD) (D)-1-(difenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilendioxi)benzil)-piperacina como resina solidificada vidriosamente

$[\alpha]_D^{20} = + 20,0^{\circ}$  (c = 1, metanol)

3aL) (L)-1-(difenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilendioxi)benzil)-piperacina como resina solidificada vidriosamente.

$[\alpha]_D^{20} = - 20^{\circ}$  (c = 1, metanol)

3b) 1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilendioxi)benzil)-piperacina, dihidrocloreuro de

p.f. = 179-181°C (acetona)

3bD) (D)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen -

dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

$$[\alpha]_D^{20} = + 16,3^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

5 3bL) (L)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen -  
dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

$$[\alpha]_D^{20} = - 16,6^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

10 3cD) (D)-1-(p,p'-diclorodifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen-  
dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

$$[\alpha]_D^{20} = + 14,3^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

15 3cL) (L)-1-(p,p'-diclorodifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen -  
dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

$$[\alpha]_D^{20} = - 14,5^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

3dD) (D)-1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen -  
dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

$$[\alpha]_D^{20} = + 17,5^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

20 3dL) (L)-1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen-  
dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

$$[\alpha]_D^{20} = - 17,1^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

25 3e) dihidrocloruro de 1-(p,p'-difluordifenilmetil)-3-metil-3  
(3,4-etilendioxibencil)-piperacina  
p.f. = 191-193°C (isopropanol)

3eD) (D)-1-(p,p'-difluordifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen -  
dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

$$30 \quad [\alpha]_D^{20} = + 16,8^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$$

- 3eL) (L)-1-(p,p'-difluordifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperacina como resina solidificada - vidriosamente  
 $[\alpha]_D^{20} = - 17,0^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$
- 5 3f) dihidrocloruro de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-piperacina  
p.f. = 170°C (isopropanol)
- 3fD) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-piperacina como resina solidificada vidriosamente  
10  $[\alpha]_D^{20} = + 15,6^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$
- 3fL) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-piperacina como resina solidificada vidriosamente  
 $[\alpha]_D^{20} = - 15,3^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$
- 15 3g) dihidrocloruro de 1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-piperacina  
p.f. = 174°C (isopropanol)
- 3gD) (D)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-piperacina como resina solidificada - vidriosamente  
20  $[\alpha]_D^{20} = + 11,8^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$
- 3gL) (L)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)piperacina como resina solidificada vidriosamente  
 $[\alpha]_D^{20} = - 12,0^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$
- 25 3hD) (D)-1-(p,p'-diclorodifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-piperacina como resina solidificada - vidriosamente  
 $[\alpha]_D^{20} = + 8,6^{\circ} (c = 1, \text{ metanol})$
- 3hL) (L)-1-(p,p'-diclorodifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-piperacina como resina solidificada -  
30

vidriosamente

$$[\alpha]_D^{20} = - 8,82 \text{ (c = 1, metanol)}$$

3iD) (D)-1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-  
dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

5

$$[\alpha]_D^{20} = + 13,42 \text{ (c = 1, metanol)}$$

3iL) (L)-1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-  
dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

10

$$[\alpha]_D^{20} = - 13,52 \text{ (c = 1, metanol)}$$

3j) hidrocioruro de 1-(p,p'-difluordifenilmetil)-3-metil-3-(  
3,4-metilendiooxibencil)-piperacina  
p.f. = 174°C (isopropanol

3jD) (D)-1-(p,p'-difluordifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-  
dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

25

$$[\alpha]_D^{20} = + 12,02 \text{ (c = 1, metanol)}$$

3jL) (L)-1-(p,p'-difluordifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-  
dioxibencil)-piperacina como resina solidificada -  
vidriosamente

20

$$[\alpha]_D^{20} = - 12,22 \text{ (c = 1, metanol)}$$

#### E j e m p l o 4

15 g de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-  
bencil)-piperacina (3a) son disueltos en 200 ml de acetona,  
mezclados con 10 g de carbonato de potasio y calentados bajo  
agitación a la temperatura de ebullición. En el transcurso -  
de 2 horas se instilan 5,6 g de yoduro de metilo en 50 ml de  
acetona. Al cabo de otras 5 horas bajo agitación y con reflujo,  
se filtra y se concentra el filtrado por evaporación en vacío  
hasta la sequedad. Se recoge el residuo en 200 ml de éter -

30

dietílico, se lo lava con agua hasta la condición exenta de -  
halógeno, se lo deshidrata con sulfato de sodio y se concen-  
tra el filtrado por evaporación en vacío hasta la sequedad.-  
Se obtienen 12,9 g (83%) de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-e-  
5 tilendioxibencil)-4-metil-piperacina (4a); p.f. = 118-120°C-  
(éster diisopropílico).

Análogamente se obtienen:

4aD) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-pi-  
peracina como resina solidificada vidriosamente

10  $[\alpha]_D^{20} = - 15,7^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4aL) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-pi-  
peracina como resina solidificada vidriosamente

$[\alpha]_D^{20} = + 15,8^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4bD) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-  
15 etilpiperacina como resina solidificada vidriosa-  
mente

$[\alpha]_D^{20} = - 8,1^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4bL) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-  
etilpiperacina como resina solidificada vidriosamen-  
te

20  $[\alpha]_D^{20} = + 9,2^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4cD) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-  
n-propilpiperacina como resina solidificada vidrio-  
samente

25  $[\alpha]_D^{20} = - 5,3^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4cL) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-  
n-propilpiperacina como resina solidificada vidrio-  
samente

$[\alpha]_D^{20} = + 5,4^{\circ}$  (c = 1, metanol)

30 4d) dihidrocloruro de 1-(p-florofenil-fenilmetil)-3-metil-3-

(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina

p.f. = 223-225°C (etanol)

4dD) (D)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen -  
dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina solidi-  
ficada vidriosamente

5

$[\alpha]_D^{20} = -15,7^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4dL) (L)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen -  
dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina solidi-  
ficada vidriosamente

10

$[\alpha]_D^{20} = +15,5^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4eD) (D)-1-(p,p'-diclorodifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen-  
dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidrio-  
samente solidificada

$[\alpha]_D^{20} = -15,1^{\circ}$  (c = 1, metanol)†

15

4eL) (L)-1-(p,p'-diclorodifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen-  
dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidrio-  
samente solidificada

$[\alpha]_D^{20} = +15,3^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4f) 1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilendioxiben-  
cil)-4-metilpiperacina

20

p.f. = 189-191°C (etanol)

4fD) (D)-1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilen -  
dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidrio-  
samente solidificada

25

$[\alpha]_D^{20} = -14,0^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4fL) (L)-1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilendio-  
xibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosa -  
mente solidificada

$[\alpha]_D^{20} = +14,1^{\circ}$  (c = 1, metanol)

30

4g) dihidrocloruro de 1-(p,p'-difluordifenilmetil)-3-metil-3-

(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina

p.f. = 224-226°C (metanol)

4gD) (D)-1-(p,p'-difluordifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosamente solidificada

5

$[\alpha]_D^{20} = -13,6^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4gL) (L)-1-(p,p'-difluordifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosamente solidificada

10

$[\alpha]_D^{20} = +13,5^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4h dihidrocloruro de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina como hidrato

p.f. = 195-198°C (etanol)

4hD) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosamente solidificada

15

$[\alpha]_D^{20} = -20,0^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4hL) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosamente solidificada

20

$[\alpha]_D^{20} = +19,8^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4iD) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-etilpiperacina como resina vidriosamente solidificada

25

$[\alpha]_D^{20} = -12,4^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4iL) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-etilpiperacina

$[\alpha]_D^{20} = +12,2^{\circ}$  (c = 1, metanol)

4jD) (D)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-n-propilpiperacina

30

$$[\alpha]_D^{20} = - 8,12 \text{ (c = 1, metanol)}$$

4jL) (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-n-propilpiperacina

$$[\alpha]_D^{20} = + 8,02 \text{ (c = 1, metanol)}$$

5 4k) dihidrocloruro de 1-(p-clorofenil-fenilmetil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina  
p.f. = 193°C (isopropanol)

4kD) (D)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosa  
mente solidificada

10

$$[\alpha]_D^{20} = - 21,02 \text{ (c = 1, metanol)}$$

4kL) (L)-1-(p-clorofenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosa  
mente solidificada

15

$$[\alpha]_D^{20} = + 20,82 \text{ (c = 1, metanol)}$$

4lD) (D)-1-(p,p'-diclorodifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosa  
mente solidificada

$$[\alpha]_D^{20} = - 19,32 \text{ (c = 1, metanol)}$$

20

4lL) (L)-1-(p,p'-diclorodifenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosa  
mente solidificada

$$[\alpha]_D^{20} = + 19,52 \text{ (c = 1, metanol)}$$

25

4mD) (D)-1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosa  
mente solidificada

$$[\alpha]_D^{20} = - 22,42 \text{ (c = 1, metanol)}$$

30

4mL) (L)-1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilen-dioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosa  
mente solidificada.

$$[\alpha]_D^{20} = + 22,5^{\circ} \text{ (c = 1, metanol)}$$

4n) dihidrocloruro de 1-(p,p'-difluorfenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina como hidrato  
p.f. = 201°C (isopropanol)

5 4nD) (D)-1-(p,p'-difluorfenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosamente solidificada

$$[\alpha]_D^{20} = - 20,4^{\circ} \text{ (c = 1, metanol)}$$

10 4nL) (L)-1-(p,p'-difluorfenilmetil)-3-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-4-metilpiperacina como resina vidriosamente solidificada

$$[\alpha]_D^{20} = + 20,6^{\circ} \text{ (c = 1, metanol)}$$

#### E j e m p l o 5

15 19, g de 3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-piperacina na-(2) (Bb) son disueltos en 120 ml de benceno y mezclados con 8,1g de trietilamina. A la temperatura ambiente bajo agitación se instilan 8,7 g de éster etílico de ácido clorofórmico en 30 ml de benceno. Al cabo de 12 horas, la mezcla de reacción es lavada con agua hasta la condición exenta de halógeno y la fase orgánica es concentrada por evaporación hasta la sequedad. Se obtienen 21 g de 3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-carboxipiperacina-(2) (p.f. = 122-124°C) (isopropanol), que son disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano e instilados bajo agitación en una suspensión en ebullición de 8 g de hidruro de litio-aluminio en 200 ml de tetrahidrofurano. Al cabo de 4 horas, se descompone cuidadosamente con agua, se filtra y se concentra el filtrado por evaporación en vacío hasta sequedad. Después de la destilación en alto vacío, se obtienen 14,3 g de (87%) de 3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina -  
30 (2b);

p.e. = 180°C/0,01 mm Hg.

En forma análoga se obtienen los compuestos descritos en el ejemplo 2.

Ejemplo 6

5           6,2 g de 3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-4-metilpiperacina (2a) se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 3- con 7 g de bromuro de difenilmetilo. La mezcla de reacción es filtrada, el filtrado es concentrado hasta la sequedad y el residuo es disuelto en éter dietílico. Por introducción de ácido clorhídrico gaseoso, se precipitan 11 g (90%) de dihidrocloruro de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxi-bencil)-4-metilpiperacina (4h);

p.f. = 196-198°C (etanol).

15           Análogamente se obtienen los demás compuestos citados en el ejemplo 4.

Ejemplo 7

20           13,5 g de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-carbetoxipiperacina-(2) (conárese D) son disueltos en 90 ml de tetrahidrofurano y la solución es instilada en una suspensión en ebullición de 4,1 g de hidruro de litio-aluminio en 200 ml de tetrahidrofurano. Al cabo de 3 horas, se descompone con agua, se filtra y se concentra por evaporación en vacío hasta la sequedad. Se obtienen 9,8 g (85%) de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-metilpiperacina (4a);

25           p.f. = 120°C (éter diisopropílico).

            Análogamente se obtienen los demás compuestos indicados en el Ejemplo 4.

Ejemplo 8

30           3,1 g de 1-(fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-4-metilpiperacina-(2) (Da) son disueltos-

en 15 ml de tetrahydrofurano y la solución es instilada bajo -  
agitación dentro de 30 minutos en una suspensión en ebullición-  
de 0,8 g de hidruro de litio-aluminio en 100 ml de tetrahydro-  
furano. Al cabo de 3 horas se mezcla cuidadosamente con agua,-  
5 se filtra y se elimina el disolvente por destilación en vacío.  
Se obtienen 2,7 g (90%) de 1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil  
3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina (4f);  
p.f. <sub>HCl</sub> = 189-191°C (etanol)

10 Análogamente se obtienen los compuestos citados en -  
el ejemplo 3.

#### Ejemplo 9

12,4 g de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxiben-  
cil)-piperacina (3a) son disueltos en 100 ml de benceno seco y  
mezclados con 3,3 g de trietilamina. Bajo agitación a la tempe-  
15 ratura ambiente se instilan 3,6 g de éster etílico de ácido -  
clorofórmico en 20 ml de benceno. Al cabo de 12 horas, la solu-  
ción es lavada con agua hasta la condición exenta de halógeno-  
y es concentrada por evaporación en vacío hasta la sequedad, se  
obtienen 13,1 g (90%) de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilen-  
20 dioxibencil)-4-carboxipiperacina (p.f. = 153-155°C, éter -  
diisopropílico) que son disueltos en 100 ml de tetrahydrofura-  
no seco e instilados bajo agitación en una suspensión en ebulli-  
ción de 3,8 g de hidruro de litio-aluminio en 200 ml de tetra-  
hydrofurano dentro de 30 minutos. Al cabo de 3 horas se mezcla  
25 con agua y se filtra. Se concentra el filtrado por evaporación  
en vacío hasta la sequedad. Se obtiene 10,7 g (93%) de 1-dife-  
nilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina;  
p.f. = 118-1120° C (éter diisopropílico).

30 Análogamente se obtienen los demás productos mencio-  
nados en el Ejemplo 4.

E j e m p l o 10

6,5 g de 1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxi-  
bencil)-piperacina- (2a) (Fa) son disueltos en 30 ml de te-  
trahidrofurano, y la solución es instilada bajo agitación en-  
5 una suspensión en ebullición de 2 g de hidruro de litio-alumi-  
nio en 100 ml de tetrahidrofurano. Al cabo de 3 horas, cón-  
dosamente se agrega agua, se filtra y se concentra el filtra-  
do en vacío hasta la sequedad. Se obtienen 5,6 g (89%) de 1-  
difenilmetil-3-metil-3-(3,4-etilendioxi-bencil)-piperacina (3a);  
10 p.f. = 143°C (éter diisopropílico)

Análogamente se obtienen los compuestos descritos -  
en el Ejemplo 3.

E j e m p l o 11

9,5 g de dihidrocloruro de (D)-1-difenilmetil-3-me-  
15 til-3-(3,4-dihidroxibencil)-4-metilpiperacina (Ga) son suspen-  
didos bajo nitrógeno en 100 ml de tolueno-tetrahidrofurano -  
(1:1) y mezclados con 0,1 g de bromuro de tributilbencilamo -  
nio y con 11 g de lejía de sosa cáustica al 50%. Se agita la-  
mezcla durante 20 minutos. Subsiguientemente se instilan den-  
20 tro de 10 minutos 4,5 g de dibromoetano en 20 ml de tolueno-  
tetrahidrofurano (1:1). Al cabo de 20 horas de agitación a -  
45°C, se agregan otra vez, 4,5 g de dibromoetano. Al cabo de  
otras 60 horas se concentra la solución de reacción, se reco-  
ge el residuo en 100 ml de tolueno, se lo lava con agua hasta  
25 la condición exenta de halógeno, se deshidrata y se concentra  
por evaporación en vacío hasta la sequedad. Se recoge el resi-  
duo en 75 ml de éter diisopropílico, se filtra y se mezcla el  
filtrado con ácido clorhídrico isopropanólico. El precipitado  
que se forma, es filtrado y secado en vacío a 40°C. Se obtienen  
30 8,1 g (80,6%) de dihidrocloruro de (D)-1-difenilmetil-3-metil-3

(3,4-etilendioxi**ben**cil)-4-metilpiperacina (4aD); p.f. = 215-217°C (isopropanol),  $[\alpha]_D^{20} = -15,62$  (base libre, c = 1, metanol).

Correspondientemente se obtiene el enantiómero L -  
5 (4aL), también como hidrocloreuro; p.f. = 214-215°C,  
 $[\alpha]_D^{20} = +15,62$  (c = 1, metanol).

Análogamente fueron preparados los compuestos citados en el Ejemplo 4.

#### Ejemplo 12

10 En una prensa productora de pastillas se comprimen en forma usual pastillas de la siguiente composición:  
200 mg de (L)-1-difenilmetil-3-metil-3-(3,4-metilendioxi -  
bencil)-4-metilpiperacina  
150 mg de fécula de maíz  
15 13,50 mg de gelatina  
45 mg de lactosa  
22,5 mg de talco  
2,25 mg de Aerosil<sup>(MR)</sup> (ácido silícico químicamente puro en -  
distribución submicroscópicamente fi  
20 na)  
6,75 mg de fécula de patata (como engrudo al 6%)

#### Ejemplo 13

En forma usual se preparan grageas de la siguiente -  
composición:  
25 100 mg de (L)-1-(p-fluorfenil-fenilmetil)-3-metil-3-(3,4-me -  
tilendioxi**ben**cil)-4-metilpiperacina  
170 mg de masa de núcleo  
160 mg de masa dulcificante  
La masa de núcleo consta de 9 partes de fécula de -  
30 maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de Luviskol<sup>(MR)</sup> VA 64 -

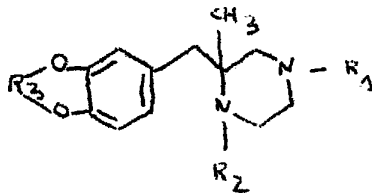
(copolimerizado de vinilpirrolidona-acetato de vinilo 60: 40-  
(compárese: Pharm. Ind. 1962, 586). La masa dulcificante con-  
ta de 5 partes de azúcar de caña, 2 partes de fécula de maíz,  
2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Las gra-  
5 gías así producidas subsiguientemente son provistas de un re-  
vestimiento resistente a los jugos gástricos.

Ejemplo 14

50 g de diamidosulfonato de (L)-1-difenilmetil-3-me-  
til-3-(3,4-etilendioxibencil)-4-metilpiperacina son disueltos  
10 en 5 litros de agua. La solución es ajustada con acetato de -  
sodio 0,1-normal al pH de 3,5 y con sal común a la condición-  
isotónica. Luego es envasada esterilmente en ampollas de una-  
capacidad de 2 ml.

REIVINDICACIONES

15 1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de alqui-  
lendioxipiperacina de la fórmula general:



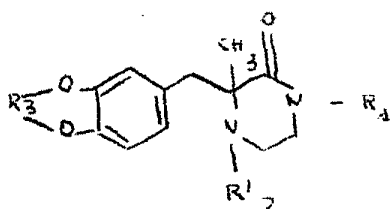
en la cual

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical difenilmeti-  
lo, en cuyos grupos fenilo un átomo de hidrógeno puede estar-  
20 reemplazado por un átomo de halógeno,

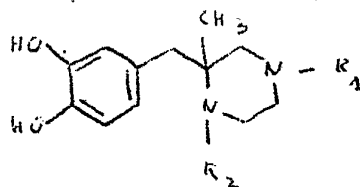
R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarburo-  
con 1 a 5 átomos de carbono que puede estar substituido por un  
radial amino o un grupo hidroxil y

R<sub>3</sub> es un grupo de metileno o estileno, así como las sales de-  
25 los mismos con ácidos fisiológicamente tolerables, caracteri-

zados porque compuestos de la fórmula general



5 en la cual  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados y  $R'_2$  representa lo mismo que  $R_2$  o un grupo bencilo o acilo, son sometidos a la reducción con un compuesto orgánico metálico y, si  $R'_2$  representa un grupo bencilo, éste es removido por hidrogenación, o que compuestos de la fórmula general.



10 en que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, son reaccionados con un dihalogenuro de alquileo y, si en los compuestos así obtenidos  $R_1$  y/o  $R_2$  son átomos de hidrógeno, son introducidos eventualmente los substituyentes en el nitrógeno y las sustancias obtenidas, en el caso deseado, transformadas en sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

15 23.- Procedimiento para la producción de derivados de alquildioxipiperacina, según reivindicación 13, caracterizado porque se aplican como ácidos fisiológicamente tolerables, preferentemente, ácidos clorhídricos, sulfúricos, fosfóricos, acéticos, succínicos, cítricos, tartáricos, lácticos y diamidosulfónicos.

20 34.- Procedimiento para la producción de derivados de alquildioxipiperacina, según reivindicación 13, caracterizado por -

- que la reducción de los derivados de piperacina a las co -  
rrespondientes piperacinas se realizan con hidruros complejos,  
tales como hidruro de litio-aluminio o hidruro de dibutil-al-  
minio en éteres, preferentemente, éter dietílico o diisopropi  
5 lico o éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano o dioxo -  
no, trabajando preferentemente a mayores temperaturas, tales-  
como los puntos de ebullición de los disolventes empleados.
- 4ª.- Procedimiento para la producción de derivados de alquil-  
dioxipiperacina, según reivindicación 1ª, caracterizado por -  
10 que la alquilación del sistema de anillo de piperacina con ha  
logenuros de difenilmetilo substituidos o no substituidos se-  
efectúa específicamente en el nitrógeno en la posición 1ª, en  
contrando aplicación como halogenuros preferentemente los bro  
muros y cloruros, y como disolventes, los hidrocarburos aromá  
15 ticos, tales como benceno, tolueno y xileno o cetonas de bajo  
punto de ebullición, tales como acetona, metiletiletona, di  
sobutilcetona, siendo apropiados también dimetilformamida y -  
trianida de ácido hexametilfosfórico, oscilando las temperatu  
ras preferentemente entre 25 y 130°C.
- 20 5ª.- Procedimiento para la producción de derivados de alquil-  
dioxipiperacina, según reivindicación 4ª, caracterizado por -  
que preferentemente se añaden agentes condensadores básicos,-  
tales como bases orgánicas terciarias, o carbonatos de alcali,  
tales como carbonato de potasio o de sodio.
- 25 6ª.- Procedimiento para la producción de derivados de alquil-  
dioxipiperacina, según reivindicaciones anteriores, caracteri  
zado porque se efectúa la reacción de las combinaciones de -  
3'4-dihidroxibencilo a las correspondientes combinaciones de-  
alquilenodioxibencilo en disolventes apólicicos, tales como -  
30 dimetilformamida, trianida de ácido hexametilfosfórico y sul-

folano, siendo apropiado en particular el dimetilsulfido aplicándose como agente alcoholantes hidrocarburo halógenos, tales como 1,2-dihalogenoetanos y dihalogenometanos, oscilando las temperaturas de reacción entre 40 y 150°C aproximadamente.

5 72.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ALQUIL-DIOXIPIPERACINA".

Consta la presente memoria descriptiva de treinta y dos hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 5 FEB. 1977

M. V. DE LA TORRE  
P. F.

Emilio García Arteaga