

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedida al Registro de Patentes  
con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	479627
FECHA DE PRESENTACION	17 ABR. 1979

ⓐ A1

(CASE I)

479627

PATENTE DE INVENCION

ⓐ PRIORIDADES: ⓑ NUMERO	ⓓ FECHA	ⓔ PAIS
67951-A/78	27 Abril 1.978	Italia

ⓕ FECHA DE PUBLICIDAD	ⓖ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 241/04 1295/02 A61K 31/495	ⓗ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-----------------------	---	-------------------------------------

ⓓ TITULO DE LA INVENCION
<b>CADUCADO</b> "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,4-BIS-PIPERONILPIPERACINA Y SIMILARES"

ⓙ SOLICITANTE (S)
FARMACEUTICI GEYMONAT SUD, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Anagni (Frosinone) Italia

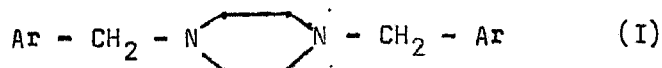
ⓚ INVENTOR (ES)
Giancarlo SCAPINI - Gian Piero GARDINI - Armando RAIMONDI Placido POIDOMANI

ⓛ TITULAR (ES)
FARMACEUTICI GEYMONAT SUD, S.p.A.

ⓞ REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

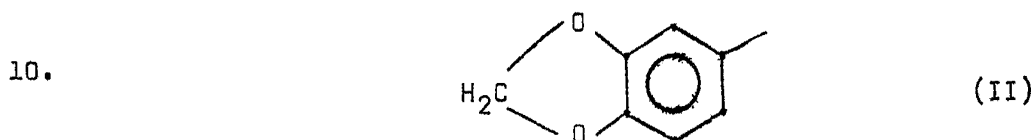
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a la preparación de 1,4-bis-piperonilpiperacina y compuestos similares que tienen la fórmula general



5. en donde Ar es un anillo bencénico, sustituido o insustituido.

Como se sabe, en el caso de 1,4-bis-piperonilpiperacina el sustituyente Ar es 3,4-metilendioxfenilo:



15. Generalmente el anillo bencénico puede estar mono-, di- o tri-sustituido y pueden citarse, a título de ejemplo, los sustituyentes siguientes:

- un átomo de halógeno, de preferencia átomo de cloro,
  - un radical de alquilo inferior, de preferencia el radical metílico,
  - un grupo dialquilamínico en donde los alquilos son alquilos inferiores,
20. siendo el "alquilo inferior" un grupo alquílico que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

25. Estos compuestos, que son particularmente útiles como medicinas antitusivas, se describen en la patente belga nº 616.371 del 12 de abril de 1962, en donde se in-

dican también sustituyentes adicionales en el anillo bencénico. El ejemplo 1 de esta patente anterior describe la preparación de piperonilpiperacina, de la que se obtiene 1,4-bis-piperonilpiperacina siguiendo un método descrito en el ejemplo 5. Las etapas reaccionales descritas son largas y costosas. Además el rendimiento de la primera etapa reaccional (piperonilpiperacina) es de alrededor del 35%, el rendimiento de la segunda etapa reaccional (ejemplo 5) es de alrededor del 30%, con lo que el rendimiento total es tan bajo como de alrededor del 10%.

De conformidad con el invento la 1,4-bis-piperonilpiperacina y otros compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse rápidamente, con bajo costo y alto rendimiento, utilizando, catálisis miceliar ejercida mediante agentes tensoactivos catiónicos.

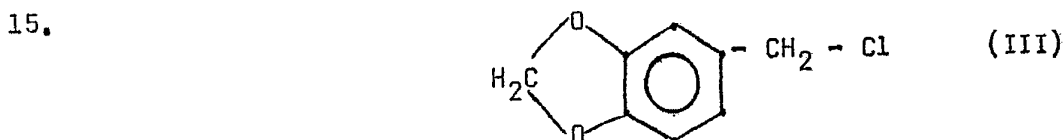
Por consiguiente el invento proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), que se caracteriza por las etapas de hacer reaccionar a una temperatura elevada cantidades equimoleculares de piperacina y del cloruro  $Ar-CH_2-Cl$  (en donde Ar tiene el significado antes indicado) en presencia de agua, bajo agitación y en presencia de una cantidad catalítica de un agente tensoactivo catiónico y recuperar el compuesto (I) de la mezcla reaccional.

La piperacina puede utilizarse en su forma

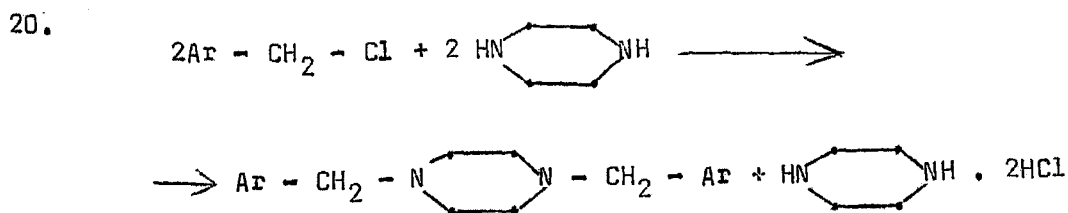
anhidra o hidratada (hexahidrato). Cuando se utiliza hexahidrato de piperacina no es necesaria la adición de agua para asegurar la presencia de agua en la mezcla reaccional ya que el agua de hidratación es suficiente para asegurar la condición de catalisis miceliar. Cuando se utiliza piperacina anhidra se asegura la presencia de agua mediante la adición de una cantidad limitada de agua destilada, de preferencia correspondiente a la proporción del hexahidrato (6 moles de agua por 1 mol de piperacina anhidra).

10. La reacción se lleva a cabo, de preferencia a 100-130°C. El agente tensoactivo es, convenientemente, el bromuro o cloruro de cetil-trimetil-amonio.

Haciendo reaccionar piperacina con cloruro de piperonilo



se obtiene 1,4-bis-piperonilpiperacina, con el subproducto diclorhidrato de piperacina, según la reacción general



25. El tiempo de reacción es del orden de 1-2

- horas. Inicialmente la reacción es notablemente exotérmica, con lo que es necesaria la refrigeración externa para mantener la temperatura de la masa reaccional por debajo de 130°C. de preferencia entre 100°C y 110°C, en esta etapa. Una vez
5. terminada esta etapa exotérmica la temperatura se mantiene en la gama comprendida entre 100-110°C y 130°C  $\pm$  5°C mediante un baño de calentamiento externo. La evaporación se impide mediante el condensador de reflujo. Al término de la reacción y después del enfriamiento se obtiene una masa sólida u oleosa de la que puede recuperarse el producto (I) sin algunas dificultades particulares. El rendimiento es muy elevado, superior al 88% del teórico. La recuperación del producto (I) de la masa reaccional se realiza, de preferencia, disolviendo el producto de la masa en sosa cáustica acuosa, extrayendo el
10. producto de la solución alcalina obtenida por medio de un disolvente inerte orgánico volátil, y evaporando el disolvente de la fase orgánica (fase de extracto) para obtener un residuo sólido que puede cristalizarse en otro disolvente, de preferencia etanol.
- 15.
20. EJEMPLO.
- Preparación de 1,4-bis-piperonilpiperacina
- En un matraz de 250 cc, equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se cargan los reactivos siguientes: 25,8 g (0,3 moles) de piperacina anhidra
25. y 32,5 cc (1,8 moles) de agua destilada, o simplemente 58,3 g

(0,3 moles) de hexahidrato de piperacina, y 51,2 g (0,3 moles) de cloruro de piperonilo. Se agita la mezcla vigorosamente, se adicionan 2 g de bromuro de cetil-trimetil-amonio y se enfría el matraz con agua de modo que la temperatura de la masa reaccional agitada no se eleve sobre 110°C. Una vez terminada la etapa exotérmica se mantiene la temperatura a 130°C  $\pm$  5°C. por medio de un baño de aceite externo durante 90 minutos, bajo agitación.

Después del enfriamiento se obtiene una masa sólida que se recoge en 400 cc de una solución acuosa conteniendo 10% en peso de sosa cáustica para disolver el producto de la masa. Se extrae la solución alcalina obtenida por dos veces con 500 cc de cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua y luego se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en etanol al 96%,

Se obtienen 50,5 g (valor teórico de 53,18) de cristales de color blanco amarillento claro con un punto de fusión de 155-156°C. El rendimiento es del 95% del teórico. En concordancia con la patente belga anteriormente citada el di-clorhidrato funde con descomposición por encima de 260°C.

Análisis para  $C_{20}H_{22}N_2O_4$ :

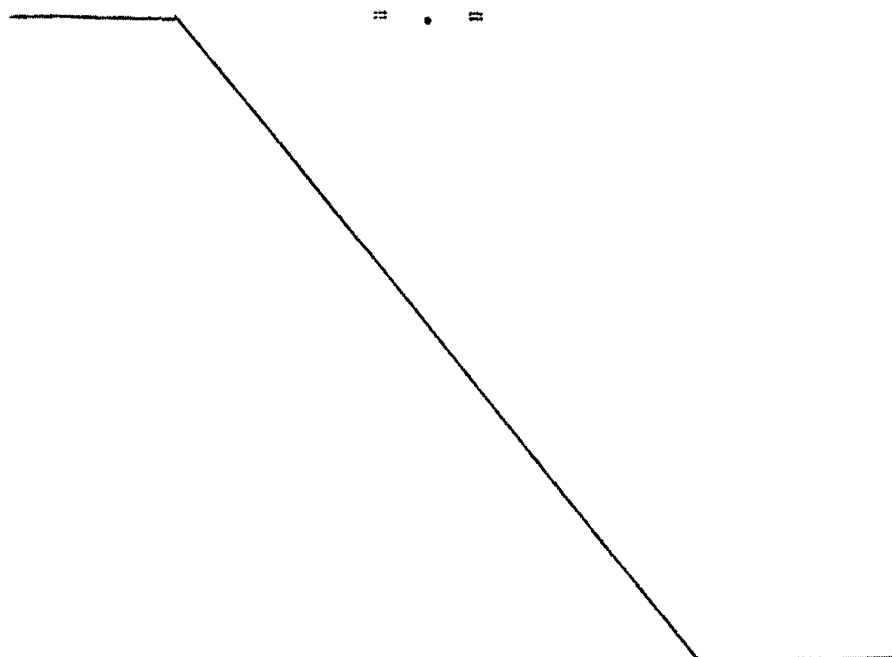
Calculado % C 67,78 H 6,26 N 7,90

Hallado % 67,52 6,25 7,97

Con el método descrito en el ejemplo se

obtuvieron también los productos siguientes:

- 1) 1,4-bis-bencilpiperacina (Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-) con rendimiento prácticamente teórico; punto de fusión 91-92°C (cristalizado en etanol al 96%);
5. 2) 1,4-bis-(4'-metilbencil)piperacina (Ar=p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) con rendimiento del 96%; punto de fusión 180-181°C (cristalizado en etanol al 96%);
- 3) 1,4-bis-(2'-clorobencil)-piperacina (Ar=o-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) con rendimiento del 91%; punto de fusión 101-102°C (cristalizado en etanol al 95%);
10. 4) 1,4-bis-(4'-dimetilaminobencil)-piperacina (Ar=p-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) con rendimiento del 87%, punto de fusión 180-181°C (cristalizado en acetato de etilo);
- 5) 1,4-bis-(4'-dietilaminobencil)-piperacina (Ar=p-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) con rendimiento del 84%; punto de fusión 110-111°C (cristalizado en n-hexano).
- 15.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de 1,4-bis-piperonilpiperacina y similares, de la fórmula general



- en donde Ar es un anillo bencénico, sustituido o insustituido,
10. caracterizado porque comprende las etapas de hacer reaccionar a temperatura elevada, cantidades equimolares de piperacina y de un cloruro  $\text{Ar-CH}_2\text{-Cl}$  (en donde Ar tiene el significado antes indicado) en presencia de agua, bajo agitación,
15. y en presencia de una cantidad catalítica de un agente tensoactivo catiónico, y recuperar el compuesto (I) de la masa reaccional.

20. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho cloruro reactivo es cloruro de piperonilo.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100-130°C.

25. 4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque el agente ten-

soactivo que participa en el proceso es el bromuro, el cloruro o el cetil-trimetil-amonio.

5. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de agua utilizada en la reacción corresponde, por lo menos aproximadamente, con la del hexahidrato de la piperacina utilizada en la reacción.
10. 6. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en los compuestos que participan y se obtienen en el proceso Ar se elige del grupo constituido por anillos bencénicos mono-, di- y tri-substituidos en donde los substituyentes son átomos de halógeno, radicales de alquilo inferior y/o grupos di(alquilo inferior)-amínicos.
15. 7. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 y 6, caracterizado porque se obtienen compuestos en que preferentemente Ar es  $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ .
20. 8. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 y 6, caracterizado porque se obtienen compuestos en que preferentemente Ar es  $o\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$ .
9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 y 6, caracterizado porque se obtienen compuestos en que preferentemente Ar es  $p\text{-(CH}_3)_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-}$ .
25. 10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 y 6, caracterizado porque se obtienen com-

puestos en que preferentemente Ar es  $p-(C_2H_5)_2N-C_6H_4-$ .

5. 11. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de fórmula I obtenido se recupera de la masa reaccional disolviéndolo de la masa por medio de sosa cáustica acuosa, extrayéndolo de su solución alcalina por medio de un disolvente orgánico volátil y evaporando el disolvente de la fase de extracto orgánico.

10. 12. Un procedimiento para la preparación de 1,4-bis-piperonilpiperacina y similares.

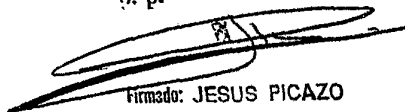
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 ABR. 1979

p.a.

JAIME ISERN

p.p.



Firmado: JESUS PICAZO